

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Заявка на данное изобретение имеет притязание на эффект (положительный результат) находящейся в процессе одновременного рассмотрения предварительной заявки на патент США № 60/554008, поданной 16 марта 2004 г., раскрытие которой входит в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки.

Область техники

Данное изобретение относится к композициям и способам лечения пролиферативных нарушений, включая, но не ограничиваясь, рак. Кроме того, данное изобретение относится к композициям, которые позволяют обеспечить защиту от цитотоксических воздействий ионизирующего излучения и цитотоксических химиотерапевтических средств.

Предшествующий уровень техники

Соединения α,β -ненасыщенных сульфонов.

Некоторые α,β -ненасыщенные сульфоны, в частности некоторые стирилбензилсульфоны, как было показано, обладают антипролиферативной, противолучевой и химиозащитной активностью. Химиозащитное действие, как было показано, защищает здоровые клетки от цитотоксических побочных действий ингибиторов митотической фазы клеточного цикла и ингибиторов топоизомеразы, используемых для лечения рака и других пролиферативных расстройств. См. патенты США 6599932, 6576675, 6548553, 6541475, 6486210, 6414034, 6359013, 6201154, 6665973 и 6667346, раскрытия которых входят в настоящее описание в полном объеме.

Соединения α,β -ненасыщенные сульфонамидов.

Некоторые α,β -ненасыщенные сульфонамиды, в частности стирилбензилсульфонамиды, как было показано, обладают антипролиферативной, противолучевой и химиозащитной (защищая здоровые клетки от цитотоксических побочных действий ингибиторов митотической фазы клеточного цикла и ингибиторов топоизомеразы) активностью. См. патент США 6646009 и PCT WO 03072063, раскрытия которых входят в настоящее описание в полном объеме.

Соединения ароматических пропенамидов.

Некоторые ароматические пропенамиды, в частности N-ароматические циннамины, как было показано, обладают антипролиферативной, противолучевой и химиозащитной (защищая здоровые клетки от цитотоксических побочных действий ингибиторов митотической фазы клеточного цикла и ингибиторов топоизомеразы) активностью. См. PCT WO 04037751, раскрытие которой входит в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки.

Лечение пролиферативных нарушений.

Некоторые факторы роста, как было продемонстрировано, играют существенную роль в клеточной пролиферации и дифференцировке. Пропролиферативные нарушения, в частности раки, возникают в результате прогрессирования событий. Такие события включают нарушение контролируемой экспрессии факторов роста или их компонентов, участвующих в каскаде путей передачи сигнала. События фосфорилирования тирозина, инициируемые рецептором, цитоплазматическими и ядерными киназами, и регулируемые фосфатазами, являются центральными для этих процессов. Мутация, гиперактивация, транслокация и сверхэкспрессия протеинтирозинкиназ, все, связаны с онкогенезом.

Некоторые соединения, как было показано, являются ингибиторами тирозинкиназ. Благодаря их способности ингибировать фосфорилирование тирозина, эти соединения могут вносить изменения в клеточные ответы, включая нерегулируемую пролиферацию, на факторы роста или другие процессы, ассоциируемые с тирозинкиназной активностью. Ингибирование тирозинкиназ, связанных с путями передачи сигналов, ассоциируемыми с пролиферативными нарушениями, может быть достаточным для того, чтобы прекратить злокачественную (раковую) клетку из пролиферативного клеточного цикла в другое состояние - запрограммированную гибель клетки, или апоптоз.

Селективное ингибирование конкретных тирозинкиназ обеспечивает способ целенаправленной атаки роста злокачественных клеток с высокой степенью специфичности и минимальной токсичностью по отношению к здоровым клеткам. Поэтому специфические ингибиторы тирозинкиназ имеют большой потенциал для применения в клинических противораковых лечениях.

Ингибирование тирозинкиназ предлагает один механизм, согласно которому может подавляться пролиферация клеток. Специалисту в данной области техники очевидно, что другие механизмы ингибирования также могут быть вовлечены.

В данной области техники существует потребность в идентифицировании соединений, которые подавляют клеточную пролиферацию.

Риск для здоровья от ионизирующего излучения.

Ионизирующее излучение оказывает нежелательное действие на клетки и ткани, главным образом, через цитотоксические воздействия. У людей воздействие ионизирующего излучения имеет место в основном при вынужденном использовании специальных методов лечения (например, противораковая лучевая терапия) или вследствие облучения, связанного с профессиональной деятельностью или вызванного состоянием окружающей среды.

Терапевтическое применение облучения.

Основным источником воздействия ионизирующего излучения является применение терапевтического облучения для лечения рака или других пролиферативных нарушений. В зависимости от курса лечения, предписанного лечащим врачом, индивидуум может получать множественные дозы на протяжении курса лечения от нескольких недель до нескольких месяцев.

Терапевтическое облучение обычно применяют к определенной области тела индивидуума, которая содержит аномальную пролиферативную ткань, чтобы максимизировать дозу, поглощаемую аномальной тканью, и свести к минимуму дозу, поглощаемую близлежащей здоровой тканью. Однако трудно (если не невозможно) реализовать (на практике) селективное воздействие терапевтического ионизирующего излучения на область патологической ткани. Поэтому здоровая ткань, расположенная в непосредственной близости к патологической ткани, на протяжении курса лечения также подвергается воздействию потенциально поражающих доз ионизирующего излучения.

Кроме того, существуют некоторые программы лечения, которые требуют облучения всего организма индивидуума, так называемое "общее облучение всего организма", или "ТВИ." Эффективность радиотерапевтических методов в разрушении аномальных пролиферирующих клеток поэтому нейтрализуется побочными цитотоксическими действиями на близлежащие здоровые клетки. Из-за этого методы лучевой терапии имеют по своей природе низкий терапевтический показатель, что приводит к неадекватному лечению большинства опухолей. Даже самые лучшие радиотерапевтические методы могут приводить к неполной редукции роста опухоли, рецидиву опухоли, увеличению общей массы злокачественной опухолевой ткани и индукции резистентных к облучению опухолей.

Были разработаны многочисленные методы для снижения поражения здоровой ткани, реализуя при этом все же доставку эффективных терапевтических доз ионизирующего излучения. Эти методы включают брахитерапию, фракционированное и гиперфракционированное дозирование, усложненные программы дозирования ионизирующего излучения с использованием модернизированных систем доставки доз облучения и терапию с использованием аппаратуры с высоким напряжением генерирования излучения. Однако такие методы представляли собой только попытку свести баланс между терапевтическим действием и нежелательными воздействиями ионизирующего излучения, и при их использовании полной эффективности достичь не удалось.

Например, одно лечение индивидуумов с метастазирующими опухолями включает забор их кроветворных стволовых клеток и затем лечение индивидуума высокими дозами ионизирующего излучения. Это лечение предназначено для разрушения опухолевых клеток индивидуума, но имеет побочное действие, заключающееся в уничтожении также здоровых кроветворных клеток. Поэтому часть костного мозга индивидуума (содержащую кроветворные стволовые клетки) извлекают до проведения лучевой терапии. Сразу после проведения лечения индивидуума аутогенные кроветворные стволовые клетки возвращают в его организм.

Однако, если опухолевые клетки метастазировали в другое место из основного места расположения опухоли, существует высокая вероятность, что некоторые опухолевые клетки могут заражать извлеченную популяцию кроветворных клеток. Извлеченная популяция кроветворных клеток может также содержать неопластические клетки, если индивидуум страдает злокачественными новообразованиями костного мозга, такими как различные подтипы French-American-British (FAB) острого миелоидного лейкоза (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML) или острый лимфоцитарный лейкоз (ALL). Поэтому клетки метастазирующей опухоли или резидентные неопластические клетки должны быть удалены или убиты до того, как стволовые клетки будут заново введены индивидууму. Если какие-либо живые онкогенные или неопластические клетки заново ввести индивидууму, то они могут привести к рецидиву.

Предшествующие методы удаления онкогенных или неопластических клеток из извлеченного костного мозга основаны на стратегии отделения или уничтожения всей популяции опухолевых клеток, которая, как правило, не убивает или не удаляет все заражающие злокачественные клетки. Такие методы включают лейкофорез мобилизованных периферических гемоцитов, отбор или устранение опухолевых клеток на основе иммуносродства или использование цитотоксических или фотосенсибилизирующих средств для селективного уничтожения опухолевых клеток. В наилучшем случае общая масса злокачественных клеток может еще составлять от 1 до 10 опухолевых клеток на каждые 100000 клеток, присутствующих в начальном заборе (Lazarus et al. J. of Hematotherapy, 2 (4):457-66, 1993).

Таким образом, существует потребность в способе очистки, предназначенном для селективного разрушения злокачественных клеток, присутствующих в костном мозге, при сохранении здоровых кроветворных стволовых клеток, необходимых для кроветворного восстановления у трансплантационного субъекта.

Профессиональное радиоактивное облучение/Радиоактивное облучение, вызванное факторами окружающей среды.

Воздействие ионизирующего излучения может также произойти в профессиональной обстановке. Профессиональные дозы ионизирующего излучения могут быть получены людьми, чья работа включает воздействие (или потенциальное воздействие) облучения, например, в отраслях промышленности, связанных с атомной энергетикой и ядерным вооружением. Военный персонал, размещенный на судах, при-

водимых в действие ядерными реакторами, или солдаты, требуемые для работы в зонах, зараженных выпадением радиоактивных осадков, рискуют подвергнуться подобному воздействию ионизирующего излучения. Профессиональное облучение может также иметь место у персонала службы спасения и работающего в аварийных ситуациях, вызванного, чтобы иметь дело с катастрофическими событиями, связанными с работой ядерного реактора или вызванными выбросами радиоактивных веществ. Другими источниками профессионального облучения могут быть части машин, пластик и растворители - отходы производства радиоактивных лекарственных препаратов, дымовых пожарных сигнализаторов, аварийных знаков и других потребительских товаров. Профессиональное облучение может также иметь место у людей, которые работают на атомных судах, в частности на тех, которые имеют ядерные реакторы, у военного персонала, работающего в областях, зараженных в результате применения ядерного вооружения, и у персонала, работающего в аварийных ситуациях, связанных с ядерными авариями. Воздействие ионизирующего излучения, вызванное состоянием окружающей среды, также может быть следствием детонаций ядерного оружия (либо экспериментальных, либо во время военного времени), выгрузки актинидов из хранилища ядерных отходов и обработки и переработки ядерного топлива и может исходить от радиоактивных материалов природного происхождения, таких как газ-родон или уран. Растет беспокойство по поводу использования артиллерийских орудий, содержащих обедненный уран, которое может привести к малоинтенсивному радиоактивному заражению зон боевых действий.

Радиоактивное облучение от любого источника может быть классифицировано как острое (однократная большая лучевая нагрузка) или хроническое (ряд небольших малоинтенсивных лучевых нагрузок или непрерывные малоинтенсивные лучевые нагрузки, растянутые во времени). Лучевая болезнь обычно является результатом острого облучения достаточной дозы и отличается рядом характерных симптомов, которые появляются упорядоченным образом, включая выпадение волос, слабость, рвоту, понос, ожоги кожи, кровотечение из различных участков желудочно-кишечного тракта и кровоточивость слизистых оболочек. Генетические нарушения, бесплодие и раки (в частности, рак костного мозга) зачастую развиваются на протяжении некоторого времени. Хроническое облучение обычно ассоциируется с отсроченными лечебными проблемами, такими как рак и преждевременное старение. Острое общее облучение всего организма дозой 125000 мбэр может вызвать лучевую болезнь. Локализованные дозы, такие, которые используют при лучевой терапии, не могут вызвать лучевую болезнь, однако могут привести к поражению или гибели подвергнутых воздействию здоровых клеток.

Например, острая доза общего облучения всего организма 100000-125000 мбэр (эквивалентная 1 Gy), полученная меньше чем за одну неделю, приводит к заметным физиологическим воздействиям, таким как ожоги или высыпания кожи, кровоточивость слизистых оболочек и желудочно-кишечные кровотечения, тошнота, понос и/или чрезмерное утомление. Через некоторое время могут также проявляться отсроченные цитотоксические и генетические последствия, такие как разрушение кроветворных и иммунокомпетентных клеток, потеря волос (алопеция), отторжение некроотических масс слизистой желудочно-кишечного тракта и слизистой рта, облитерирующий эндофлебит печеночных вен и хроническая сосудистая гиперплазия церебральных сосудов, катаракты, пневмонит, кожные изменения и повышенная заболеваемость раком. Острые дозы меньше чем 10000 мбэр (эквивалентная 0,1 Gy) обычно не приводят к тотчас же проявляемым биологическим или физиологическим эффектам, хотя могут иметь место отсроченные цитотоксические или генетические последствия.

Достаточно большая острая доза ионизирующего излучения, например от 500000 до свыше 1 млн мбэр (эквивалентная 5-10 Gy), может убить индивидуума сразу. Дозы в сотни тысяч мбэр могут убить в течение от 7 до 21 дней при состоянии, называемом "острое лучевое отравление". Как сообщают, некоторые из пожарных в Чернобыле умирали от состояния острого лучевого отравления, получив острые дозы в диапазоне 200000-600000 мбэр (эквивалентных 2-6 Gy). Острые дозы ниже приблизительно 200000 мбэр не приводят к смерти, однако индивидуум, подвергнутый такому облучению, будет, вероятно, испытывать отсроченные цитотоксические или генетические последствия, которые обсуждались выше.

Острые профессиональные облучения обычно имеют место у рабочих атомной электростанции, подвергнутых случайным выбросам радиации, или у персонала службы тушения пожара и службы спасения, который реагирует на катастрофические события, связанные с работой ядерных реакторов и других источников выброса радиоактивных веществ. Рекомендованные пределы (доз) для острых профессиональных облучений в чрезвычайных ситуациях были разработаны Брукхейвенскими национальными лабораториями и представлены в табл. 1.

Таблица 1

Предельно допустимая доза облучения всего тела	Заданное действие	Условия воздействия
10000 мбэр*	Защита помещения	Добровольное, когда доза не может быть ниже
25000 мбэр	Спасательная операция; защита ограниченной части населения	Добровольное, когда доза не может быть ниже
>25000 мбэр	Спасательная операция; защита значительной части населения	Добровольное, когда доза не может быть ниже и когда риск ясно объяснен

*100000 мбэр равняются 1 зиверту (Sv). Для проникающего излучения, такого как гамма-излучение, 1 Sv равняется приблизительно 1 грэй (Gy). Таким образом, доза в Gy может быть оценена как 1 Gy на каждые 100000 мбэр.

Хроническая доза представляет собой малоинтенсивную (т.е. 100-5000 мбэр) инкрементальную или непрерывную дозу облучения, получаемую на протяжении некоторого времени. Примеры хронических доз включают дозу при общем облучении тела ~5000 мбэр за год, которая является дозой, обычно получаемой взрослым человеком, работающим на атомной электростанции. В противоположность этому, по рекомендациям Комиссии по ядерной энергии представители широкой публики не должны получать больше чем 100 мбэр в год. Хронические дозы могут вызывать отсроченные цитотоксические и генетические воздействия, например, проявляясь в виде повышенного риска возникновения позже, при жизни, индуцированного ионизирующим излучением рака. В табл. 2 представлены рекомендуемые пределы в случае хронического воздействия ионизирующего излучения.

Таблица 2

Орган или субъект	Годовая профессиональная доза (мбэр)
Тело в целом	5000
Хрусталик глаза	15000
Руки и запястья	50000
Любой индивидуальный орган	50000
Беременная работающая женщина	500/9 месяцев
Несовершеннолетние (16-18 лет) учащиеся	100

В качестве сравнения в табл. 3 приводятся дозы облучения от обычных источников.

Таблица 3

Источники	Доза (мбэр)
Телевидение	<1/год
Гамма лучи, Jet Cross Country	1
Горный отпуск - 2 недели	3
Радиоактивные осадки в результате атомных испытаний	5
Вода, пищевые продукты & воздух, США (Среднее)	30/год
Древесина	50/год
Бетон	50/год
Кирпич	75/год
Рентген груди	100
Космическое излучение (уровень моря)	40/год (добавить 1 мбэр на 100 футов подъема)
Естественный фон ионизирующего излучения г. Сан-Франциско	120/год
Естественный фон ионизирующего излучения г.Денвер	50/год
Предел для рабочих согласно комиссии по ядерной энергии	5000/год
Панорамный рентгеновский снимок зубов верхней и нижней челюстей	5000
Естественный фон ионизирующего излучения в Pocos de Caldras, Бразилия	7000/год
Полное рентгеновское обследование всего организма	100000
Терапия рака	500000 (локализованная)
Лучевая болезнь г. Нагасаки	125000 (однократная доза)
LD ₅₀ г. Нагасаки и г. Хиросима	400000-500000 (однократная доза)

Хронические дозы больше чем 5000 мбэр в год (0,05 Gy в год) могут привести к длительным цито-

токсическим или генетическим воздействиям, подобным тем, которые описаны для людей, получивших острые дозы. Некоторые неблагоприятные цитотоксические или генетические действия могут также возникнуть и при хронических дозах, которые существенно меньше чем 5000 мБэр в год. Для целей защиты от излучения предполагают, что любая доза выше нуля может увеличить риск возникновения индуцированного ионизирующим излучением рака (т.е. что не существует никакого порога). Эпидемиологические исследования обнаружили, что риск умереть от рака за предполагаемое время жизни повышается приблизительно на 0,04% на бэр.

Несмотря на то что противорадиационные костюмы или другие защитные принадлежности могут быть эффективными для снижения лучевой нагрузки, такие принадлежности являются дорогостоящими, громоздкими и обычно не доступны людям. Кроме того, противолучевые приспособления могут не защитить расположенную рядом с опухолью здоровую ткань от воздействия паразитного излучения во время лучевой терапии. Поэтому то, что необходимо, так это изыскание практического пути защиты индивидуумов, которым предстоит подвергнуться или которые имеют риск быть подвергнутыми воздействию ионизирующего излучения. В контексте терапевтического облучения желательно усилить защиту здоровых клеток, заставляя при этом опухолевые клетки оставаться уязвимыми для губительных воздействий облучения. Кроме того, желательно обеспечить системную защиту от ожидаемого или непреднамеренного общего облучения всего организма, такого, которое может произойти в случае воздействий ионизирующего излучения, обусловленных профессиональной деятельностью или вызванных состоянием окружающей среды, или применения некоторых терапевтических методов.

Фармацевтические радиопротекторы представляют экономически-эффективную, эффективную и легкодоступную альтернативу приспособлениям, предназначенным для защиты от радиационного облучения. Однако предшествующие попытки осуществления радиопротекции здоровых клеток с помощью фармацевтических композиций не были полностью успешными. Например, цитокины, направленные на мобилизацию периферических кровяных клеток-предшественников, оказывают миелозащитное действие при введении до облучения (Neta et al., *Semin. Radiat. Oncol.* 6:306-320, 1996), но не оказывают системной защиты. Другие химические радиопротекторы, вводимые как таковые или в комбинации с модификаторами биологического ответа, показали незначительные защитные действия на мышах, но применение этих соединений к крупным млекопитающим оказалось менее успешным, и возникло сомнение по поводу того, имеет ли химическая радиопротекция какую-либо значимость (Maisin, J.R., Bacq and Alexander Award Lecture. "Chemical radioprotection: past, present, and future prospects", *Int J. Radiat Biol.* 73:443-50, 1998). Фармацевтические радиосенсибилизаторы, которые, как известно, предпочтительно усиливают действие облучения в раковых тканях, безусловно, являются неподходящими для общей системной защиты здоровых клеток от воздействия ионизирующего излучения.

То, что необходимо, так это разработка терапевтических средств для защиты индивидуумов, которым предстоит подвергнуться или которые имеют риск быть подвергнутыми, воздействию ионизирующего излучения. В контексте терапевтического облучения желательно усилить защиту здоровых клеток, заставляя при этом опухолевые клетки оставаться уязвимыми для губительных воздействий облучения. Кроме того, желательно обеспечить системную защиту от ожидаемого или непреднамеренного тотального облучения всего организма, такого, которое может произойти в случае воздействий ионизирующего излучения, обусловленных профессиональной деятельностью или вызванных состоянием окружающей среды, или применения некоторых терапевтических методов.

Защита от токсических побочных действий экспериментальной химиотерапии.

Экспериментальная химиотерапия была основой лечения, предоставляемой пациентам с диагнозом хирургически неоперабельных запущенных раков или раков, не поддающихся обычной химиотерапии и лучевой терапии. Даже для более эффективных классов лекарственных средств лечебные свойства все же ограничены из-за их относительно низкого терапевтического показателя, ограниченной дозы, замедленного действия при лечении и относительно большой доли лишь частичной редукции опухолевого роста. За этим состоянием обычно следует рецидив, увеличение общей массы злокачественной опухолевой ткани и возникновение резистентных к лекарственному средству опухолей.

А. Ингибиторы митотической фазы клеточного цикла.

Ингибиторы митотической фазы клеточного цикла составляют один класс химиотерапевтических соединений, используемых в раковой терапии. Обычное описание клеточного цикла охватывает весь период существования индивидуальной клетки в терминах ряда фаз - интерфазы и митотической (М) фазы - и подразделение интерфазы по временам, на периоды, когда происходит синтез ДНК, известный как S-фаза (для фазы синтеза), и гэпы (периоды), которые отделяют S-фазу от митоза. G1 представляет собой гэп после митоза, но до начала синтеза ДНК, и G2 представляет собой гэп после завершения синтеза ДНК перед митозом и делением клетки. Таким образом, интерфаза состоит из последовательных G1, S и G2 фаз и обычно занимает 90% или больше суммарного времени клеточного цикла. Фаза М состоит из ядерного деления (митоз) и цитоплазматического деления (цитокinesis). Во время ранней части М-фазы реплицированные хромосомы конденсируются из их протяженного состояния в интерфазе. Оболочка ядра разрывается, и каждая хромосома приобретает подвижность, что приводит к разделению пар сестринских хроматид по мере того, как содержимое ядра делится. Затем образуются две новые ядерные

оболочки, и цитоплазма делится, генерируя две дочерние клетки, каждая с одним ядром. Этот процесс цитокинеза завершает М-фазу и обозначает начало интерфазы следующего клеточного цикла. Дочерние клетки, являющиеся результатом завершения М-фазы, начинают интерфазу нового цикла.

Ингибитор митотической фазы клеточного цикла представляет собой химический агент, механизм действия которого включает ингибирование прохождения клетки через любую часть М-фазы клеточного цикла.

В. Ингибиторы топоизомеразы.

Ингибитор топоизомеразы представляет собой химический агент, механизм действия которого включает противодействие функции топоизомеразы.

Топоизомеразы составляют группу ферментов, которые катализируют превращение ДНК из одной топологической формы в другую путем внесения неустойчивых разрывов в одну или обе цепи ДНК-дуплекса. Топологические изомеры представляют собой молекулы, которые отличаются только своим состоянием суперспирализации. Топоизомеразы служат для уменьшения торсионного напряжения во время репликации и транскрипции. Они изменяют структуру ДНК, но не последовательность цепи.

Сообщалось о наличии у человека трех различных типов топоизомераз. Они представляют собой топоизомеразу I (91 кДа-мономер) и топоизомеразу II, которая, кроме того, подразделяется на подклассы в виде II α (170 кДа-димер) и II β (180 кДа-димер). Три различных типа кодируются генами на трех отдельных хромосомах. Более простые организмы имеют только топоизомеразу I; однако высшие организмы имеют все три типа топоизомераз. В то время как топоизомераза II α присутствует у всех эукариот, II β присутствует только у позвоночных и, по-видимому, более тесно связана с дифференцировкой клеток, чем пролиферацией. Топоизомераза II β , по-видимому, является высокомолекулярной по отношению к типу II α .

Топоизомеразы действуют, катализируя разрыв и реакции воссоединения в фосфодиэстерном остове молекул ДНК. Топоизомераза I обратимо расщепляет одну цепь в дуплексе ДНК, в то время как топоизомераза II расщепляет и воссоединяет обе цепи ДНК. Эти реакции, как полагают, протекают через образование переходных реакционных промежуточных соединений, известных как "расщепляемые комплексы", где ферменты (или субъединицы фермента) образуют ковалентные связи с участием тирозина и расщепленной фосфодиэстерной связи остова субстрата ДНК.

В последние годы топоизомеразы стали важными химиотерапевтическими мишенями для лечения рака. Камптотecin и его производные, как предполагают, действуют специфически на уровне комплекса топоизомеразы I-ДНК и стимулируют расщепление ДНК. Средства, такие как β -лапахон, действуют, блокируя образование комплекса топоизомеразы I-ДНК. Было разработано несколько новых соединений, которые могут целенаправленно атаковать либо топоизомеразу I, либо изоформы топоизомеразы II α /II β , либо все три типа топоизомераз. Ингибирование топоизомеразы II, как полагают, является более перспективным вследствие комплексности взаимодействий. Большинство ингибиторов топоизомеразы II блокируют стадию лигирования, ведя к образованию стабилизированных "расщепляемых комплексов" между ДНК и ферментом. Большинство ингибиторов фермента функционируют путем встраивания в активный сайт фермента или соседний аллостерический сайт, блокируя реакцию нормального субстрата. В ингибирование топоизомеразы II вовлечены две части молекулы ингибитора: ароматическая часть молекулы ингибитора внедряется между парами оснований ДНК и другая, более полярная часть взаимодействует с топоизомеразой. Так как ингибиторы топоизомеразы II (например, доксорубин и этопозид) действуют как яды, а не как классические конкурирующие ингибиторы, их действие зависит от уровня фермента в клетках. Быстро пролиферирующие клетки, которые содержат относительно более высокие уровни топоизомеразы II, по-видимому, более чувствительны к этим средствам. С другой стороны, дифференцированные клетки имеют относительно низкие уровни топоизомеразы II и они гораздо более резистентны к действию этих ингибиторов.

С. Цитозащитные средства.

Отдельные цитозащитные средства, как было предположено, повышают терапевтический показатель противораковых лекарственных средств. В случае токсичности метотрексата такие средства включают аспарагиназу, лейковорум-фактор, тимидин и карбиопептидазу. Ввиду экстенсивного использования антрациклинов были предложены специфические и неспецифические цитозащитные средства, которые имеют изменчивые степени эффективности; к ним относятся кортикостероиды, дезразоксан и стаурополин. Последний представляет интерес в том смысле, что он включает блокаду рестрикции G1/S в здоровых клетках (Chen et al., Proc. AACR 39:4436A, 1998).

Цисплатин широко используют, и он имеет небольшой терапевтический показатель, что стимулировало исследование и поиск цитопротекторов (цитозащитных средств). Среди цитопротекторов для цисплатина с клиническим потенциалом - месна, глутатион, трисульфат натрия и амифостин (Griggs, Leuk. Res. 22, Suppl. 1:827-33, 1998; List et al., Semin. Oncol. 23 (4 Suppl. 8):58-63, 1996; Taylor et al., Eur. J. Cancer 33 (10):1693-8, 1997). Ни один из вышеуказанных или других предполагаемых цитопротекторов, таких как оксоновая кислота для токсичности фторопиримидина или прозардин для токсичности паклитаксела в отношении клеток PC12, по-видимому, не функционирует по механизму, который приводит

здоровые реплицирующие клетки в состояние покоя.

Необходима разработка новых эффективных цитопротекторов, которые были бы эффективными для защиты животных, включая людей, от цитотоксических действий химиотерапевтических средств.

Определения.

Общие.

Термин "индивидуум" или "субъект" включает людей и животных, не принадлежащих к человеческому роду. Что касается раскрываемых способов защиты от воздействий облучения и воздействия цитотоксических химиотерапевтических средств, то эти термины относятся, если в контексте не определено иначе, к организму, которому предстоит подвергнуться, или организму с риском быть подверженным, или который уже испытал воздействие ионизирующего излучения или воздействие одного или нескольких цитотоксических химиотерапевтических средств.

Выражение "эффективное количество" при использовании для описания лечения, имеющего отношение к пациенту, страдающему пролиферативным нарушением, относится к количеству соединения, представленного формулой I, конъюгата, представленного формулой I-L-Ab, которое ингибирует рост опухолевых клеток или альтернативно индуцирует апоптоз раковых клеток, предпочтительно опухолевых клеток, обеспечивая тем самым терапевтически полезное и селективное цитотоксическое действие на пролиферативные клетки при введении пациенту, страдающему раком или другим нарушением, при котором проявляется патологическая пролиферация клеток. Термин "эффективное количество" включает количество соединения по данному изобретению, которое может метаболизироваться в активный метаболит в количестве, которое ингибирует рост опухолевых клеток или индуцирует апоптоз раковых клеток.

Используемый здесь термин "антитело" относится к молекуле иммуноглобулина в целом или к активной части молекулы иммуноглобулина в целом, т.е. молекуле, которая содержит антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифично связывается с антигеном мишени, представляющей интерес, например, аномально пролиферирующими клетками, в частности раковыми клетками. Антитело может быть любого типа, например IgG, IgE, IgM, IgD, IgA или IgY; любого класса, например IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ и IgA₂, или подкласса иммуноглобулина. Антитело может быть производным любого вида, предпочтительно антитело представляет собой антитело человеческого или мышинного происхождения, более предпочтительно человека. Антитела могут включать поликлональные, моноклональные, биспецифические, человеческие, гуманизированные, химерные, одноцепочечные антитела, Fv, фрагменты антител, например Fab, F(ab'), F(ab)₂, и фрагменты, продуцированные при помощи библиотеки экспрессируемых последовательностей Fab.

Выражение "гуманизированное антитело" относится к антителу, которое имеет гипервариабельные участки (CDR), полученные из иммуноглобулина нечеловеческого вида, и остаток молекулы антитела, полученный из иммуноглобулина человека.

Термин "химерное антитело" относится к моноклональному антителу, содержащему вариабельную область, т.е. область связывания от одного источника или вида, и по крайней мере часть константной области, полученную из другого источника или вида.

Выражение "гуманизированное химерное антитело" подразумевает химерное антитело, в котором, по крайней мере, константная область является областью, полученной от человека.

Выражение "моноспецифическое поликлональное антитело" означает препарат антитела, содержащий множественную разновидность антител, имеющую специфичность по отношению к единственному антигену.

Термин "пролиферативное нарушение" означает нарушение, при котором клетки продуцируются организмом с атипично ускоренной скоростью.

Радиопротекция (противолучевая защита).

Используемый здесь термин "ионизирующее излучение" представляет собой излучение достаточной энергии, которое при поглощении клетками и тканями индуцирует образование разновидности реакционноспособного кислорода и поражение ДНК. Этот тип излучения включает рентгеновские лучи, гамма-лучи, и бомбардировку частицами (например, пучок нейтронов, пучок электронов, протоны, мезоны и другие), и его используют для медицинского исследования и лечения, научных целей, промышленного испытания, производства и стерилизации, оружия и усовершенствования оружия и многих других применений. Радиацию обычно измеряют в единицах поглощаемой дозы, таких как радиан или грэй (Gy), где 1 рад=0,01 Gy, или в единицах дозовой эквивалентности, таких как бэр или зиверт (Sv), где 1 бэр=0,01 Sv.

Sv представляет собой дозу в Gy, умноженную на фактор, который включает степень нанесенного тканепоражения. Например, проникающее ионизирующее излучение (например, гамма- и бета-излучение) имеет фактор около 1, поэтому 1 Sv≈1 Gy. Альфа-лучи имеют фактор 20, поэтому 1 Gy альфа-излучения=20 Sv.

Под термином "эффективное количество ионизирующего излучения" подразумевают количество ионизирующего излучения, эффективное для уничтожения или уменьшения пролиферации, аномально пролиферирующих клеток у индивидуума. Термин "эффективное количество ионизирующего излучения", используемый в отношении очистки костного мозга, означает количество ионизирующего излучения, эффективное для уничтожения или уменьшения пролиферации, злокачественных клеток в образце костного мозга, извлеченного у индивидуума.

Под термином "острое воздействие ионизирующего излучения" или "острая доза ионизирующего излучения" подразумевают дозу ионизирующего излучения, поглощенную индивидуумом в течение меньше чем 24 ч. Острая доза может быть локализована, как при методах лучевой терапии, или может быть поглощена всем телом индивидуума. Острые дозы обычно выше 10000 мбэр (0,1 Gy), но могут быть и ниже.

Под термином "хроническое воздействие ионизирующего излучения" или "хроническая доза ионизирующего излучения" подразумевают дозу ионизирующего излучения, поглощенную индивидуумом на протяжении периода времени больше чем 24 ч. Указанная доза может быть прерывистой или непрерывной и может быть локализована или поглощена всем телом индивидуума. Хронические дозы обычно меньше чем 10000 мбэр (0,1 Gy), но могут быть и больше.

Под термином "с риском быть подвергнутым воздействию ионизирующего излучения" подразумевают, что индивидуум может преднамеренно, например согласно планируемым сеансам лучевой терапии, или неумышленно подвергнут ионизирующему излучению в будущем. Непреднамеренное облучение включает случайное или незапланированное воздействие ионизирующего излучения, вызванное факторами окружающей среды или обусловленное профессиональной деятельностью.

Под термином "эффективное количество радиопротектора (противолучевого соединения)" подразумевают количество соединения формулы I, эффективное для ослабления или устранения токсичности, связанной с облучением здоровых клеток индивидуума, и, кроме того, передачи прямого цитотоксического действия, направленного на аномально пролиферирующие клетки у индивидуума. Термин "эффективное количество радиопротектора соединения формулы I", используемый в отношении очистки костного мозга, означает количество соединения, эффективное для уменьшения или устранения токсичности, связанной с облучением костного мозга, извлеченного у индивидуума, и, кроме того, обеспечения прямого цитотоксического воздействия на злокачественные клетки, присутствующие в костном мозге, извлеченного из индивидуума.

Цитозащита.

Под термином "ингибитор митотической фазы клеточного цикла" подразумевают химический агент, механизм действия которого включает подавление прохождения клетки через любую часть митотической (М) фазы клеточного цикла.

Под термином "эффективное количество ингибитора митотической фазы клеточного цикла или ингибитора топоизомеразы" подразумевают количество указанного ингибитора, эффективное для подавления или уменьшения пролиферации раковых клеток у животного-хозяина.

Под термином "эффективное количество цитозащитного соединения формулы I" подразумевают количество соединения, эффективное для снижения токсичности ингибитора митотической фазы клеточного цикла или ингибитора топоизомеразы в отношении здоровых клеток животного.

Выражение "клеточный цикл" относится к обычному описанию развития клеток в терминах цикла, состоящего из ряда фаз - интерфазы и митотической (М) фазы - и подразделения интерфазы, по временам, на периоды, когда происходит синтез ДНК, известный как S-фаза (для фазы синтеза), и гэпы (периоды), которые отделяют S-фазу от митоза. G1 представляет собой гэп после митоза, но до начала синтеза ДНК, и G2 представляет собой гэп после завершения синтеза ДНК перед митозом и делением клетки. Таким образом, интерфаза состоит из последовательных G1, S и G2 фаз и обычно занимает 90% или больше суммарного времени клеточного цикла. Фаза М состоит из ядерного деления (митоз) и цитоплазматического деления (цитокinesis). Во время ранней части М-фазы реплицированные хромосомы конденсируются из их протяженного состояния интерфазы. Оболочка ядра разрывается, и каждая хромосома приобретает подвижность, что приводит к разделению пар сестринских хроматид по мере того, как содержимое ядра делится. Затем образуются две новые ядерные оболочки, и цитоплазма делится, генерируя две дочерние клетки, каждая с одним ядром. Этот процесс цитокinesis завершает М-фазу и обозначает начало интерфазы следующего клеточного цикла. Дочерние клетки, являющиеся результатом завершения М-фазы, начинают интерфазу нового цикла.

Под термином "топоизомераза" подразумевают фермент, который катализирует превращение ДНК из одной топологической формы в другую путем внесения неустойчивых разрывов в одну или обе цепи ДНК-дуплекса.

Под термином "ингибитор топоизомеразы" подразумевают химический агент, механизм действия которого включает противодействие функции топоизомеразы.

"Топологические изомеры" представляют собой молекулы, которые различаются только своим состоянием суперспирализации. Топоизомераза типа I разрезает одну цепь ДНК и релаксирует отрицательно суперспирализованную ДНК, но не действует на положительно суперспирализованную ДНК. Топои-

зомераза типа II разрезает обе цепи ДНК и увеличивает число отрицательных супервитков в ДНК.

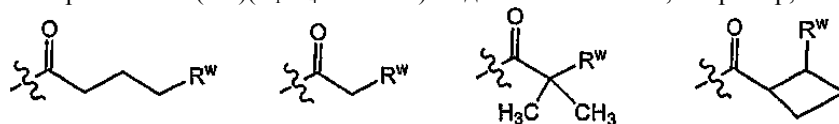
Химические.

Термин "алкил", отдельно или как часть другого заместителя, например алкокси, галогеналкил или аминокалкил, означает, если не оговорено иначе, насыщенный углеводородный радикал, содержащий обозначенное число углеродных атомов (т.е. C_1 - C_6 означает один, два, три, четыре, пять или шесть углеродов), и включает группы с прямой, разветвленной цепью; циклические и полициклические группы. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил, гексил, циклогексил, норборнил и циклопропилметил.

Предпочтительными алкильными группами являются $-(C_1-C_6)$ алкил. Наиболее предпочтителен $-(C_1-C_3)$ алкил, в частности этил, метил и изопропил.

"Замещенный алкил" означает алкил, определенный выше, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, предпочтительно независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-O(C_1-C_4)$ алкила, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$ алкила, $-CF_3$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-CN$ и $-NO_2$. Более предпочтительно замещенный алкил содержит один или два заместителя, независимо выбранные из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, трифторметила и $-CO_2H$; наиболее предпочтительно независимо выбранные из галогена и $-OH$. Примеры замещенных алкилов включают, но ими не ограничиваются, 2,2-дифторпропил, 2-карбоксициклопентил и 3-хлорпропил.

Термин "алкилен", отдельно или как часть другого заместителя, означает, если не оговорено иначе, дивалентный прямой, разветвленный или циклический цепной углеводородный радикал, содержащий обозначенное число углеродов. Замещение другой группы на алкилене может быть при любом замещаемом углероде, т.е. выражение $-C(=O)(C_1-C_4\text{-алкилен})R^w$ должно включать, например,



Термин "алкокси", используемый один или в комбинации с другими терминами, означает, если не оговорено иначе, алкильную группу, имеющую обозначенное число углеродных атомов, как определено выше, связанную с остатком молекулы через атом кислорода, такую как, например, метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси (изопропокси) и более высшие гомологи и изомеры. Предпочтительными являются (C_1-C_3) алкокси, в частности этокси и метокси.

Термин "амин" или "амино" относится к радикалам общей формулы $-NRR'$, где R и R' независимо выбраны из водорода или гидрокарбильного радикала или где R и R', объединенные вместе, образуют гетероцикл. Примеры аминогрупп включают $-NH_2$, метиламино, диэтиламино, анилино, бензиламино, пиперидинил, пиперазинил и индолинил.

Термин "водное основание", используемый для реакции гидролиза, относится к основанию, содержащемуся в среде растворителя, которая может быть водой или может быть смесью воды и по крайней мере одного смешивающегося с водой органического растворителя, такого как, например, метанол, этанол или тетрагидрофуран.

Термин "ароматический" относится к карбоциклу или гетероциклу, имеющему один или несколько полиненасыщенных циклов, имеющих ароматическую природу, характеризуемую наличием $(4n+2)$ делокализованных π электронов.

Термин "арил", используемый один или в комбинации с другими терминами, означает, если не оговорено иначе, карбоциклическую ароматическую систему, содержащую один или несколько циклов (обычно один, два или три), где такие циклы связаны вместе висячим образом, как, например, бифенил, или могут быть конденсированы, как, например, нафталин. Примеры включают фенил; антрацил и нафтил. Предпочтительны фенил и нафтил, наиболее предпочтительным является фенил.

Термин "арил(C_1-C_3)алкил" означает радикал, где содержащая от одного до трех углеродов алкиленовая цепь связана с арильной группой, например $-CH_2CH_2$ -фенил. Предпочтительны $-(CH_2)$ арил и $-(CH(CH_3))$ арил.

Термин "замещенный арил(C_1-C_3)алкил" означает арил(C_1-C_3)алкильный радикал, в котором арильная группа замещена. Предпочтительным является замещенный $-(CH_2)$ арил. Аналогично, термин "гетероарил(C_1-C_3)алкил" означает радикал, где содержащая от одного до трех углеродов алкиленовая цепь связана с гетероарильной группой, например $-CH_2CH_2$ -пиридил. Предпочтительным является замещенный $-(CH_2)$ гетероарил. Термин "замещенный гетероарил(C_1-C_3)алкил" означает гетероарил(C_1-C_3)алкильный радикал, в котором гетероарильная группа замещена. Предпочтительным является замещенный $-(CH_2)$ гетероарил.

Термин "арилен", отдельно или как часть другого заместителя, означает, если не оговорено иначе, дивалентный арильный радикал. Предпочтительны дивалентные фенильные радикалы, в частности 1,4-дивалентные фенильные радикалы.

Термин "циклоалкил" относится к циклоалкильным радикалам. Примеры включают циклогексил, циклопентил, циклопропилметил и норборнил.

Выражение "экзоциклическая двойная связь", если не оговорено иначе, относится здесь к углерод-углеродной двойной связи, расположенной вне химической циклической структуры. В частности, выражение относится к углерод-углеродной двойной связи в соединениях по данному изобретению, которая не содержится ни в фенильном кольце, ни в ароматическом кольце Q, а скорее представляет собой двойную связь, которая находится в альфа-положении к ароматическому кольцу Q.

Термины "гало" или "галоген", отдельно или как часть другого заместителя, например галогеналкил, означают, если не оговорено иначе, атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно атом фтора, хлора или брома, более предпочтительно атом фтора или хлора.

Термин "галогеналкил" означает, если не оговорено иначе, определенную здесь алкильную группу, содержащую по крайней мере один галогеновый заместитель и не содержащую никакого другого заместителя. Многочисленные галогензаместители, вплоть до замещения всех способных к замещению водородов на алкильной группе, могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. Предпочтительные галогеналкильные группы включают, например, перфтор(C_1 - C_4)алкил, гем-дифтор(C_1 - C_4)алкил и хлор(C_1 - C_4)алкил. Более предпочтительные галогеналкильные группы включают, например, $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$ и $-CH_2Cl$.

Термин "гетероалкил", отдельно или в комбинации с другим термином, означает, если не оговорено иначе, стабильный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий установленное число углеродных атомов и один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, и в котором гетероатомы серы могут быть необязательно окислены и гетероатомы азота могут быть необязательно кватернизованы или окислены. В гетероалкильной группе помимо одного или двух гетероатомов могут присутствовать кислороды, связанные с окисленной серой или окисленным азотом. Гетероатом(ы) может(ут) быть расположен(ы) в любом положении гетероалкильной группы, включая положение между остатком гетероалкильной группы и фрагментом, к которому она присоединена, а также может быть связан с наиболее отдаленным по цепи углеродом в гетероалкильной группе. Примеры включают $-O-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-SO_2-NH-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ и $-CH_2CH_2-S(=O)-CH_3$. Вплоть до двух гетероатомов могут находиться в цепи (алкила) последовательно, один за другим, например $-CH_2-NH-OCH_3$, или $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклил", отдельно или как часть другого заместителя, означает, если не оговорено иначе, незамещенную или замещенную, стабильную моно- или многоядерную гетероциклическую структуру, которая содержит углеродные атомы и по крайней мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, и где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены и атом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероциклическая структура может быть присоединена, если не указано иначе, при любом гетероатоме или атоме азота, который позволяет обеспечить стабильную структуру.

Термин "гетероарил" или "гетероароматический" относится к гетероциклу, имеющему ароматический характер. Моноциклическая гетероарильная группа представляет собой 5-, 6- или 7-членный цикл, примерами которой являются пирролил, фурил, тиенил, пиридил, пиримидинил и пиазинил. Полициклический гетероарил может включать множественные ароматические кольца или может включать одно или несколько колец, которые являются частично насыщенными. Примеры полициклических гетероарильных групп, содержащих частично насыщенное кольцо, включают тетрагидрохинолил и 2,3-дигидробензофурил. Для соединений формулы I точка присоединения на кольце Q, как подразумевается, находится на атоме, который является частью ароматической моноциклической структуры или кольцевого компонента полициклической ароматической структуры, который как таковой является ароматическим кольцом. Точкой присоединения на кольце Q может быть углерод кольца или азот кольца и включает присоединение с образованием ароматических солей кватернизованного аммония, как, например, пиридиния.

Примеры неароматических гетероциклов включают моноциклические группы, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиепан, пирролидин, пирролин, имидазолин, пиазолидин, диоксолан, сульфолан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиффан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, 1,4-дигидропиридин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиапан, 2,3-дигидропиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, гомопиперазин, гомопиперидин, 1,3-диоксапан, 4,7-дигидро-1,3-диоксин и гексаметиленоксид.

Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиазинил, пиримидинил, в частности 2- и 4-пиримидил, пиридазинил, тиенил, фурил, пирролил, в частности 2-пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил, в частности 3- и 5-пиазолил, изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Примеры полициклических гетероциклов включают индолил, в частности 3-, 4-, 5-, 6- и 7-индолил, индолинил, хинолил, тетрагидрохинолил, изохинолил, в частности 1- и 5-изохинолил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, циннолинил, хиноксалинил, в частности 2- и 5-хиноксалинил, хинозолинил, фталазинил, 1,8-нафтиридинил, 1,4-бензодиоксанил, кумарин, дигидрокумарин, бензофурил, в частности 3-, 4-, 1,5-нафтиридинил, 5-, 6- и 7-бензофурил, 2,3-дигидробензофурил, 1,2-бензизоксазолил, бензотиенил,

в частности 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензотиенил, бензоксазолил, бензтиазолил, в частности 2-бензотиазолил и 5-бензотиазолил, пуринил, бензимидазолил, в частности 2-бензимидазолил, бензтриазолил, тиоксантинил, карбазолил, карболинил, акридинил, пирролизидинил и хинолизидинил.

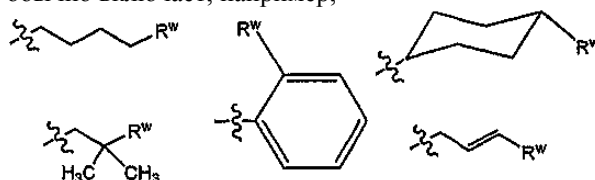
Термин "гетероарилен" отдельно или как часть другого заместителя, означает, если не оговорено иначе, дивалентный гетероарильный радикал. Предпочтителен 5- или 6-членный моноциклический гетероарилен. Более предпочтительными являются части гетероарилена, содержащие дивалентные гетероарильные кольца, выбранные из пиридина, пиперазина, пиримидина, пиазина, фурана, тиафена, пиррола, тиазола, имидазола и оксазола.

Для соединений формулы I, когда ароматическая или гетероароматическая циклическая структура присоединена в положении и эта структура включает полициклическую структуру, которая является частично насыщенной, точка присоединения на ароматической или гетероароматической циклической структуре находится на кольцевом атоме ароматического кольцевого компонента полициклической структуры. Например, на частично насыщенной гетероароматической циклической структуре, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолине точками присоединения являются кольцевые атомы в 5-, 6-, 7- и 8-положениях.

Подразумевается, что вышеприведенный перечень гетероциклических и гетероарильных остатков является репрезентативным и не предполагает ограничения.

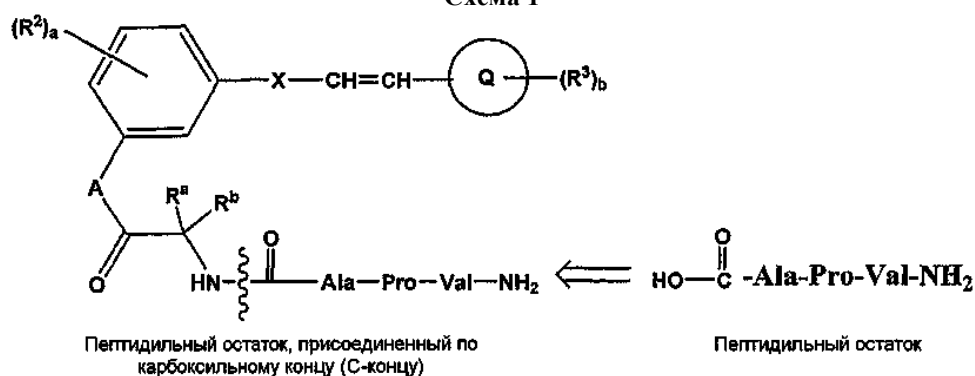
Термин "гидрокарбил" относится к любой части, содержащей только атомы водорода и углерода. Предпочтительными гидрокарбильными группами являются (C_1-C_{12}) гидрокарбильные группы, более предпочтительны (C_1-C_7) гидрокарбильные, наиболее предпочтительными являются бензил и (C_1-C_6) алкил.

Термин "гидрокарбилен", отдельно или как часть другого заместителя, означает, если не оговорено иначе, дивалентную часть, содержащую только атомы водорода и углерода. Замещение другой группы на гидрокарбилене может иметь место при любом замещаемом углероде, т.е. выражение $-(C_1-C_6)$ гидрокарбилен- R^w обычно включает, например,



Выражение "присоединенный по С-концу пептидный остаток" относится к пептидному радикалу в качестве заместителя на молекуле формулы I. Радикал связан через карбоксильную функциональность пептидного остатка с образованием карбоксиамида, сложного эфира карбоновой кислоты или ацилсульфида ($-S-C(=O)-$). Схема 1 иллюстрирует, каким образом типичный пептидный остаток может быть присоединен по карбоксиконцу в качестве заместителя в соединении формулы I.

Схема 1

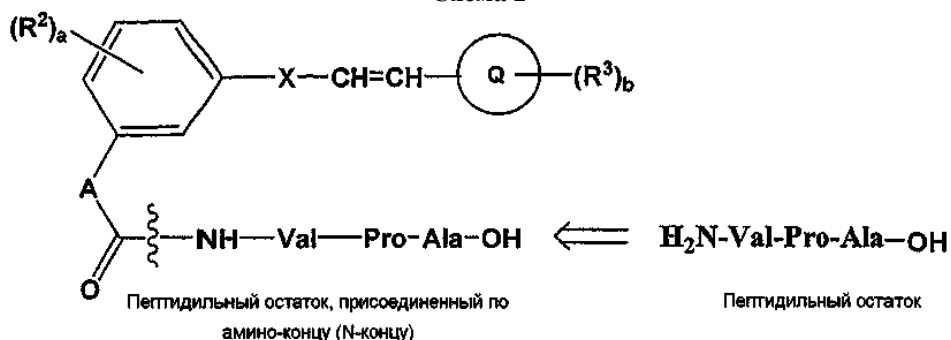


Аминокислотные остатки, содержащие присоединенный по С-концу пептидный остаток, могут включать природные и синтетические аминокислоты или их комбинации. Синтетические аминокислоты представляют собой аминокислоты другие, чем 20 незаменимых аминокислот. Одним примером синтетической аминокислоты является D-аминокислота, т.е. аминокислота, имеющая стереохимию, противоположную стереохимии природных L-аминокислот. Другим примером синтетической аминокислоты является аминокислота, имеющая боковую цепь, которая отличается от боковых цепей, встречающихся в природных аминокислотах, например α -этилглицин или α -фенилглицин. Третьим примером является аминокислота, имеющая вариацию остова. Примеры вариаций аминокислотного остова включают β -аланин и β -обращенные миметики, такие как лактам Фрайдингера. См. публикацию Freidinger et al., Science, 1980, 210, 656, содержание которой входит в полном объеме в виде ссылки. Четвертый пример синтетической аминокислоты представляет собой аминокислоту, имеющую два α -заместителя, например α, α -диметилглицин.

Аминоконец присоединенного по С-концу пептидильного остатка может быть незамещенной аминогруппой или может быть замещен. Замещения на аминоконце включают моно- и ди(C₁-C₆-алкил), -C(=O)(C₁-C₆-алкил), -C(=O)O(C₁-C₇)гидрокарбил и обычно используемые азотзащитные группы, такие как трет-N-бутоксикарбонил (BOC), карбобензилокси (CBZ), 2,4-диметоксибензил и флуоренилметоксикарбонил (FMOC).

Выражение "присоединенный по аминоконцу пептидильный остаток" относится к пептидному радикалу в виде заместителя в соединении формулы I. Радикал связан через концевую аминифункциональность пептидильного остатка, образуя карбоксамида, сульфонида, мочевины или тиомочевины. Схема 2 иллюстрирует, каким образом типичный пептидильный остаток может быть присоединен по аминоконцу в качестве заместителя в соединении, представленном формулой I.

Схема 2



Карбоксиконец присоединенного по N-концу пептидильного остатка может быть свободной карбоксильной группой или ее солью или может быть превращен в производное в виде сложного эфира или амида. Подходящие сложные эфиры включают алкиловые, предпочтительно (C₁-C₆)алкиловые и арилалкиловые, предпочтительно бензиловые сложные эфиры. Подходящие амиды включают первичный амид и вторичный и третичный амиды, содержащие один или два заместителя на амидном азоте, независимо выбранные из (C₁-C₃)алкила, предпочтительно метила или этила; арила, предпочтительно фенила и арил(C₁-C₃)алкильных групп, предпочтительно бензила или замещенного бензила.

Как и в случае присоединенных по С-концу пептидильных остатков, аминокислотные остатки, включающие присоединенный по N-концу пептидильный остаток, могут включать природные и синтетические аминокислоты или их комбинации.

Термин "(C_x-C_y) перфторалкил", где x < y, означает алкильную группу минимум с x углеродными атомами и максимум с y углеродными атомами, где все атомы водорода замещены атомами фтора. Предпочтительным является -(C₁-C₆)перфторалкил, более предпочтителен -(C₁-C₃)перфторалкил, наиболее предпочтительным является -CF₃.

Термин "трифтор(C_x-C_y)алкил" означает алкильную группу минимум с x углеродными атомами и максимум с y углеродными атомами, где три атома водорода на концевом углероде (-CH₃) замещены атомами фтора. Примеры включают -CH₂CF₃, -(CH₂)₂-CF₃ и -CH(CH₃)-CF₃.

Термин "дифтор(C_x-C_y)алкил" означает алкильную группу минимум с x углеродными атомами и максимум с y углеродными атомами, где один углеродный атом сдвоенно замещен двумя атомами фтора. Замещенный фтором углерод может быть любым углеродом в цепи, имеющим по крайней мере два замещаемых водорода, включая концевую группу -CH₃ и проксимальный углерод, посредством которого дифтор(C_x-C_y)алкил связан с остатком молекулы. Примеры включают -CH₂CF₂H, -(CH₂)₂-CF₂H и -CF₂-CH₃ и 3,3-дифторциклогексил.

Термин "замещенный" означает, что атом или группа атомов имеет замещенный водород в виде заместителя, связанного с другой группой. Для арильных и гетероарильных групп термин "замещенный" относится к любой степени замещения, а именно моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещению, в тех случаях, когда такое замещение допустимо. Заместители выбраны независимо, и замещение может быть в любом химически допустимом положении.

Выражение "изолированный оптический изомер" означает соединение, которое, по существу, было очищено от соответствующего оптического изомера(ов) той же самой формулы. Предпочтительно чистота изолированного изомера составляет по крайней мере около 80 мас.%, более предпочтительно по крайней мере 90 мас.%, еще более предпочтительно по крайней мере 98 мас.%, наиболее предпочтительно по крайней мере около 99 мас.%.

Название соединений, раскрываемых в настоящем описании, представлено с использованием программ названия структур, включенных в пакеты программного обеспечения CHEMDRAW®. Соединения, кроме α,β-ненасыщенных сульфонидамов, названы с использованием программы "Structure to Name" в рамках ChemDraw Ultra version 8.0 (© 1985-2003, CambridgeSoft Corporation, 100 Cambridgepark Drive, Cambridge, MA 02140 USA). Структуры α,β-ненасыщенных сульфонидамов, раскрываемых здесь, названы с использованием Nomenclator Plug-in for ChemDraw 7.0.

Краткое изложение существа изобретения

Целью настоящего изобретения является разработка соединений, конъюгатов, фармацевтических композиций и терапевтических способов. Биологически активные соединения находятся в форме ароматических олефинов, структурно связанных через необязательно замещенный метилсульфоновый линкер, необязательно замещенный метилсульфоксидный линкер, необязательно N-замещенный сульфонамидный линкер или необязательно N-замещенный карбоксамидный линкер с фенольной или тиофенольной функциональностью или производным такой фенольной или тиофенольной функциональности.

Целью настоящего изобретения является разработка соединений, конъюгатов, композиций и способов лечения и/или профилактики рака и других пролиферативных нарушений.

Целью настоящего изобретения является разработка соединений и конъюгатов, которые являются селективными для уничтожения опухолевых клеток при терапевтически применимых концентрациях.

Целью изобретения является разработка соединений, конъюгатов, композиций и способов индуцирования неопластических клеток селективно подвергаться апоптозу.

Другой целью данного изобретения является разработка соединений, конъюгатов, композиций и способов, которые создают возможность профилактического лечения пролиферативных нарушений.

Другой целью данного изобретения является разработка соединений, композиций и способов защиты здоровых клеток и тканей от цитотоксических и генетических последствий воздействия ионизирующего излучения у индивидуумов, которые испытали, могут в будущем подвергнуться или имеют риск быть подвергнутыми воздействию ионизирующего излучения. Воздействие ионизирующего излучения может происходить в режиме контролируемых доз во время лечения рака и других пролиферативных нарушений. Альтернативно, воздействие ионизирующего излучения может происходить в режиме неконтролируемых доз за пределами нормы, принятой для всего населения, во время облучений, связанных с профессиональной деятельностью с высоким риском или вызванных факторами окружающей среды.

Целью настоящего изобретения является разработка соединений, композиций и способов защиты индивидуумов от цитотоксических побочных действий ингибиторов митотической фазы клеточного цикла и ингибиторов топоизомераз, используемых для лечения рака и других пролиферативных нарушений.

Целью данного изобретения является разработка способа лечения рака или других пролиферативных нарушений, который снижает или устраняет цитотоксические воздействия на здоровые клетки.

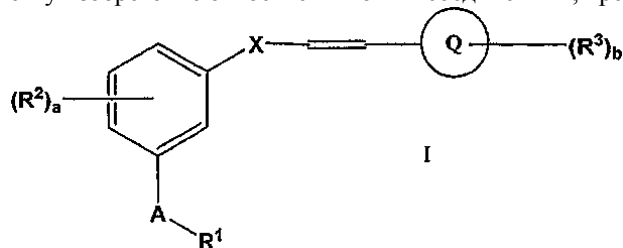
Целью данного изобретения является повышение воздействий ингибиторов митотической фазы клеточного цикла и ингибиторов топоизомераз, используемых для лечения рака или других пролиферативных нарушений.

Целью данного изобретения является разработка терапевтической программы для лечения рака или другого пролиферативного нарушения, которая включает введение цитозащитного соединения до введения химиотерапевтического средства, и это цитозащитное соединение индуцирует обратимое состояние покоя в неопухолевых тканях.

Целью данного изобретения является разработка способа безопасного увеличения дозы ингибиторов митотической фазы клеточного цикла и ингибиторов топоизомераз, используемых для лечения рака и других пролиферативных нарушений.

I. Соединения формулы I.

Согласно одному аспекту изобретение относится к новым соединениям, представленным формулой I



где A представляет собой -S- или -O-;

R^1 выбран из группы, состоящей из -H, предпочтительно $-C(=O)R^w$; $-SO_2R^w$; $-(C_1-C_6\text{-гидрокарбилен})R^z$, предпочтительно $-(C_1-C_6)\text{алкилен-}R^z$, более предпочтительно $-(C_1-C_3)\text{алкилен-}R^z$; $-P(=O)(OR^v)_2$;

каждый R^v независимо выбран из группы, состоящей из -H и $-(C_1-C_7)\text{гидрокарбила}$, предпочтительно бензила и $-(C_1-C_6)\text{алкила}$, более предпочтительно бензила и $-(C_1-C_3)\text{алкила}$, наиболее предпочтительно $-CH_3$ или $-C_2H_5$;

R^w выбран из группы, состоящей из $-(C_1-C_7)\text{гидрокарбила}$, предпочтительно $-(C_1-C_6)\text{алкила}$, более предпочтительно $-(C_1-C_3)\text{алкила}$, наиболее предпочтительно $-CH_3$ или $-C_2H_5$; $-NR^v_2$; $-OR^v$; галоген($C_1-C_3\text{-алкила}$), предпочтительно хлор($C_1-C_3\text{-алкила}$) и трифтор($C_1-C_3\text{-алкила}$); $-NR^vCR^vR^a-C(=O)-R^n$; $-CR^vR^a-N(R^v)-R^c$; замещенного и незамещенного арила, предпочтительно замещенного и незамещенного фенила; замещенного и незамещенного арил($C_1-C_3\text{алкила}$), предпочтительно замещенного и незамещенного фенил($C_1-C_3\text{алкила}$); замещенного и незамещенного гетероарила, предпоч-

тительно замещенного и незамещенного моноциклического гетероарила; замещенного и незамещенного гетероарил(С₁-С₃)алкила, предпочтительно замещенного и незамещенного моноциклического гетероарил(С₁-С₃)алкила; замещенного и незамещенного гетероциклила; замещенного и незамещенного гетероциклил(С₁-С₃)алкила; -(С₁-С₃-алкилен)-P(=O)(OR^v)₂; -(С₁-С₃)перфторалкилен-N(CH₃)₂; -(С₁-С₃)алкилен-N((С₁-С₃)алкил)₂; -(С₁-С₃)алкилен-N⁺(С₁-С₃)₃; -(С₁-С₃)алкилен-N⁺(CH₂CH₂OH)₃; -(С₁-С₄-алкилен)-C(=O)галогена; -(С₁-С₄)перфторалкилен-CO₂R^v; -(С₁-С₃-алкилен)-C(=O)OR^v и -(С₁-С₃-алкилен)-OC(=O)-(С₁-С₃-алкилен)-C(=O)R^y;

R^y выбран из группы, состоящей из -OR^v, -NR^v₂ и -(С₁-С₆)алкила;

R^z выбран из группы, состоящей из -C(=O)R^y; -NR^vCR^vR^a-C(=O)-Rⁿ; -NR^v₂; -OR^v; замещенного и незамещенного арила, предпочтительно замещенного и незамещенного фенила; замещенного и незамещенного гетероарила, предпочтительно замещенного и незамещенного моноциклического гетероарила; замещенного и незамещенного гетероциклил(С₁-С₃)алкила, предпочтительно незамещенного гетероциклил(С₁-С₃)алкила, более предпочтительно незамещенного 6-членного гетероциклил(С₁-С₃)алкила, наиболее предпочтительно пиперазин-1-ил-(С₁-С₃)алкила и морфолин-1-ил-(С₁-С₃)алкила и -C(=O)(С₁-С₃)алкила;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -H; -(С₁-С₆)алкила; -(С₁-С₆)гетероалкила, в частности -CH₂SH, -(CH₂)₂C(=O)-NH₂, -CH₂-OH, -CH(OH)-CH₃, -(CH₂)₄-NH₂, и -(CH₂)₂-S-CH₃; -(CH₂)₃-NH=C(NH₂)(=NH); -CH₂C(=O)NH₂; -CH₂COOH; -(CH₂)₂COOH; замещенного и незамещенного арила, предпочтительно замещенного и незамещенного фенила; замещенного и незамещенного арил(С₁-С₃)алкила, предпочтительно замещенного и незамещенного фенил(С₁-С₃)алкила, более предпочтительно замещенного и незамещенного бензила, в частности 4-гидроксibenзила; замещенного и незамещенного гетероциклила, предпочтительно замещенного и незамещенного гетероарила, более предпочтительно замещенного и незамещенного моноциклического гетероарила и замещенного и незамещенного гетероциклил(С₁-С₃)алкила, предпочтительно замещенного и незамещенного гетероарил(С₁-С₃)алкила, в частности -CH₂-(3-индолила), более предпочтительно замещенного и незамещенного моноциклического гетероарил(С₁-С₃)алкила, наиболее предпочтительно замещенного и незамещенного моноциклического гетероарил-CH₂-, в частности -CH₂-индазолила;

каждый Rⁿ независимо выбран из группы, состоящей из -OR^v, -NR^v₂ и присоединенного по N-концу пептидного остатка, содержащего от 1 до 3 аминокислот, в котором концевая карбоксильная группа пептидного остатка присутствует в виде функциональной группы, выбранной из группы, состоящей из -CO₂R^v и -C(=O)NR^v₂;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из -H и присоединенного по C-концу пептидного остатка, содержащего от 1 до 3 аминокислот, в котором концевая аминогруппа пептидного остатка присутствует в виде функциональной группы, выбранной из группы, состоящей из -NH₂; -NHC(=O)(С₁-С₆)алкила; -NH(С₁-С₆)алкила; -NH(С₁-С₆-алкил)₂; и -NHC(=O)O(С₁-С₇)гидрокарбила, предпочтительно -NHC(=O)O(С₁-С₆)алкила и -NHC(=O)O-бензила;

Q представляет собой арил или гетероарил;

каждый R² и R³ независимо выбран из группы, состоящей из галогена; -(С₁-С₇)гидрокарбила, предпочтительно -(С₁-С₆)алкила, более предпочтительно -(С₁-С₃)алкила, наиболее предпочтительно -CH₃ и -C₂H₅; -C(=O)R^v; -NR^v₂; -NHC(=O)R^v; -NHSO₂R^v; -NHR^a; -NHCR^vR^aC(=O)Rⁿ; -NHSO₂R^v; -C(=O)OR^v; -C(=O)NHR^v; -NO₂; -CN; -OR^v; -P(=O)(OR^v)₂; -C(=NH)NH₂, диметиламино(С₂-С₆-алкокси); -NHC(=NR^v)NHR^v; -(С₁-С₆)галогеналкила, предпочтительно трифтор(С₁-С₆)алкила и дифтор(С₁-С₆)алкила, более предпочтительно трифтор(С₁-С₃)алкила и дифтор(С₁-С₃)алкила, наиболее предпочтительно -CF₃ и -CHF₂; и -(С₁-С₆)галогеналкокси, предпочтительно трифтор(С₁-С₆)алкокси и дифтор(С₁-С₆)алкокси, более предпочтительно трифтор(С₁-С₃)алкокси и дифтор(С₁-С₃)алкокси, наиболее предпочтительно -OCF₃ и -OCHF₂;

две группы R^v на P(=O)(OR^v)₂ и -NR^v₂ могут необязательно вместе образовать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, предпочтительно 5-членное кольцо, которое необязательно может быть конденсировано с арильным или карбоциклическим кольцом, предпочтительно арильным кольцом, более предпочтительно фенильным кольцом;

a равно 0, 1, 2 или 3;

b равно 0, 1, 2 или 3;

где сумма a и b равна предпочтительно по крайней мере 1;

конформация заместителей относительно экзоциклической углерод-углеродной двойной связи представляет либо E-, либо Z-;

X представляет собой -C*(R^x)Y- или -NR^x-Z-;

Y представляет собой -S(=O)- или -SO₂-;

Z представляет собой -C(=O)- или -SO₂-;

R^x выбран из группы, состоящей из -H; -(С₁-С₆)алкила, предпочтительно -(С₁-С₃)алкила, более предпочтительно метила и этила и -C(=O)(С₁-С₆)алкила, предпочтительно -C(=O)(С₁-С₃)алкила, более предпочтительно ацетила и пропионила; и

* указывает, что, когда R^x является другим, чем -H, конформация заместителей при обозначенном

углеродном атоме представляет (R)-, (S)- или любую смесь (R)- и (S)- или соль такого соединения, предпочтительно фармацевтически приемлемая соль такого соединения;

при условии, что:

(а) когда А представляет собой -О- и R¹ представляет собой -Н:

b больше чем 0 и

R³ является другим, чем (C₁-C₆)алкил, -ОН и -NO₂;

(b) когда Х представляет собой -NR^x-Z- и А представляет собой -О-

R^z является другим, чем -C(=O)R^y, -NR^v₂ и незамещенный арил; и

R^w является другим, чем -(C₁-C₆)алкил; и

(с) когда Х представляет собой -C*H(R^x)Y- и А представляет собой -О-

R^z является другим, чем -NR^v₂ и незамещенный арил; и

R^w является другим, чем -(C₁-C₇)гидрокарбил.

В соответствии с одним вариантом соединений по данному изобретению

R¹ выбран из группы, состоящей из -Н; -C(=O)R^w; -SO₂R^w; -(C₁-C₆-гидрокарбилен)R^z, предпочтительно -(C₁-C₆)алкилен-R^z, более предпочтительно -(C₁-C₆)алкилен-COR^y; -P(=O)(OR^v)₂;

R^w выбран из группы, состоящей из -(C₁-C₇)гидрокарбила, предпочтительно -(C₁-C₆)алкила, более предпочтительно -(C₁-C₃)алкила, наиболее предпочтительно -CH₃ или -C₂H₅; -NR^v₂; -OR^v; галоген(C₁-C₃-алкила), предпочтительно хлор(C₁-C₃-алкила) и трифтор(C₁-C₃-алкила); -NR^vCR^vR^a-C(=O)-Rⁿ; -CR^vR^a-N(R^v)-R^c; замещенного и незамещенного арила, предпочтительно замещенного и незамещенного фенила; замещенного и незамещенного арил(C₁-C₃)алкила, предпочтительно замещенного и незамещенного фенил(C₁-C₃)алкила; замещенного и незамещенного гетероарила, предпочтительно замещенного и незамещенного моноциклического гетероарила; замещенного и незамещенного гетероарил(C₁-C₃)алкила, предпочтительно замещенного и незамещенного моноциклического гетероарил(C₁-C₃)алкила; замещенного и незамещенного гетероциклила; замещенного и незамещенного гетероциклил(C₁-C₃)алкила; -(C₁-C₃-алкилен)-P(=O)(OR^v)₂; -(C₁-C₃)перфторалкилен-N(CH₃)₂; -(C₁-C₃)алкилен-N⁺(C₁-C₃)₃; -(C₁-C₃)алкилен-N⁺(CH₂CH₂OH)₃; -(C₁-C₄-алкилен)-C(=O)-галогена; -(C₁-C₄)перфторалкилен-CO₂R^v; -(C₁-C₃-алкилен)-C(=O)OR^v и -(C₁-C₃-алкилен)-OC(=O)-(C₁-C₃-алкилен)-C(=O)R^y;

R^z выбран из группы, состоящей из -C(=O)R^y; -NR^vCR^vR^a-C(=O)-Rⁿ; -NR^v₂; -OR^v; замещенного и незамещенного арила, предпочтительно замещенного и незамещенного фенила; замещенного и незамещенного гетероарила, предпочтительно замещенного и незамещенного моноциклического гетероарила и -C(=O)(C₁-C₃)алкила; и

каждый R^v независимо выбран из группы, состоящей из -Н и -(C₁-C₇)гидрокарбила, предпочтительно -(C₁-C₆)алкила, более предпочтительно -(C₁-C₃)алкила, наиболее предпочтительно -CH₃ или -C₂H₅ и

(с) когда Х представляет собой -C*H(R^x)Y- и А представляет собой -О-

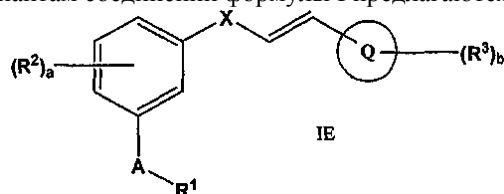
R^z является другим, чем -NR^v₂ и незамещенный арил; и

R^w является другим, чем -(C₁-C₇)гидрокарбил.

Согласно некоторым вариантам соединений формулы I Q представляет собой арил, предпочтительно фенил или нафтил, более предпочтительно фенил.

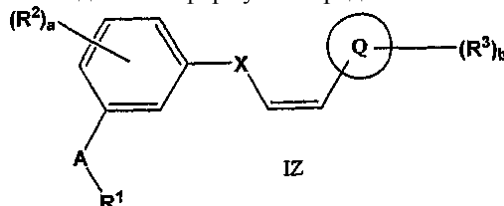
Согласно другим вариантам соединений формулы I Q представляет собой гетероарил, предпочтительно моноциклический гетероарил.

Согласно некоторым вариантам соединений формулы I предлагаются соединения формулы IE



где экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (E)-конфигурации.

Согласно другим вариантам соединений формулы I предлагаются соединения формулы IZ



где экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (Z)-конфигурации.

Согласно некоторым вариантам соединений формулы I R представляет собой -Н.

Согласно другим вариантам соединений формулы I R¹ является другим, чем -Н.

Предпочтительно, когда один или несколько из Q, R¹, R^w, R^a или R^z представляют собой моноциклическую гетероарильную группу, указанная моноциклическая гетероарильная группа независимо вы-

брана из группы, состоящей из пиридила, пиазанила, пиримидинила, пиридазинила, тиенила, фурила, пирролила, имидазолила, тиазолила, оксазолила, пиазолила, изотиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, 1,3,4-триазолила, тетразолила, 1,2,3-тиадиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,3,4-тиадиазолила и 1,3,4-оксадиазолила.

Более предпочтительно, когда один или несколько из Q , R^1 , R^a , R^w или R^z представляют собой моноциклическую гетероарильную группу, указанная моноциклическая гетероарильная группа независимо выбрана из группы, состоящей из пиридила, тиенила, фурила, пирролила, имидазолила, тиазолила, оксазолила, пиазолила и изотиазолила.

Наиболее предпочтительно, когда один или несколько из Q , R^1 , R^a , R^w или R^z представляют собой моноциклическую гетероарильную группу, указанная моноциклическая гетероарильная группа независимо выбрана из группы, состоящей из пиридила, тиенила и фурила.

Предпочтительно, когда один или несколько из Q , R^1 , R^a , R^w или R^z представляют собой гетероарильную группу, другую, чем моноциклическая гетероарильная группа, в этих случаях гетероарильная группа выбрана из группы, состоящей из индолила, хинолила, изохинолила, циннолинила, хиноксалинила, хиназолила, фталазинила, 1,8-нафтиридинила, 1,4-бензодиоксанила, кумарина, бензофурила, 1,2-бензизоксазолила, бензотиенила, бензоксазолила, бензтиазолила, пуридила, бензимидазолила, бензтриазолила, тиоксантинила, карбазолила, карболинила, акридинила, пирролизинила и хинолизидинила.

Более предпочтительно, когда один или несколько из Q , R^1 , R^a , R^w или R^z представляют собой гетероарильную группу, другую, чем моноциклическая гетероарильная группа, в этих случаях гетероарильная группа выбрана из группы, состоящей из индолила, хинолила, изохинолила, бензофурила, бензотиенила, бензоксазолила, бензтиазолила и бензимидазолила.

Наиболее предпочтительно, когда один или несколько из Q , R^1 , R^a , R^w или R^z представляют собой гетероарильную группу, другую, чем моноциклическая гетероарильная группа, и в этих случаях гетероарильная группа выбрана из группы, состоящей из индолила, хинолила, изохинолила, бензофурила и бензотиенила.

Предпочтительно, когда замещенные арильные и гетероарильные кольца в группах R^1 , R^a , R^w и R^z являются моно-, ди- или тризамещенными, более предпочтительно моно- или дизамещенными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена; (C_1-C_7) гидрокарбила, предпочтительно бензила и (C_1-C_6) алкила, более предпочтительно бензила и (C_1-C_3) алкила, наиболее предпочтительно бензила, метила и этила; $-NR^v_2$; $-NO_2$; $-CN$; гетероциклила, предпочтительно N-метилпиперазинила, морфолинила и тиоморфолинила; $-OR^v$ и $-O(C_1-C_7)$ гидрокарбила, предпочтительно $-O(C_1-C_6)$ алкила и $-O$ -бензила, более предпочтительно $-O(C_1-C_3)$ алкила, наиболее предпочтительно бензила, метокси и этокси.

Более предпочтительно, когда замещенные арильные и гетероарильные кольца в группах R^1 , R^a , R^w и R^z являются моно-, ди- или тризамещенными, более предпочтительно моно- или дизамещенными заместителями, выбранными из группы, состоящей из хлора; фтора; брома; (C_1-C_6) алкила, предпочтительно (C_1-C_3) алкила, более предпочтительно метила и этила; $-NH_2$; $-NO_2$; $-CN$; гетероциклила, предпочтительно N-метилпиперазинила, морфолинила и тиоморфолинила; $-OH$; и $-O(C_1-C_6)$ алкила, предпочтительно $-O(C_1-C_3)$ алкила, более предпочтительно метокси и этокси.

Наиболее предпочтительно, когда замещенные арильные и гетероарильные кольца в группах R^1 , R^a , R^w и R^z являются моно-, ди- или тризамещенными, более предпочтительно моно- или дизамещенными заместителями, выбранными из группы, состоящей из хлора, фтора, брома, метила, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$ и метокси.

Предпочтительно замещенные гетероциклические группы, содержащиеся в группах R^z , R^a и R^w , являются моно-, ди- или тризамещенными, более предпочтительно моно- или дизамещенными заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-(C_1-C_7)$ гидрокарбила, предпочтительно бензила и $-(C_1-C_6)$ алкила, более предпочтительно метила, этила и бензила; $-C(=O)(C_1-C_6)$ алкила, предпочтительно $-C(=O)(C_1-C_3)$ алкила, более предпочтительно ацетила и $-(C_1-C_6)$ перфторалкила, предпочтительно $-(C_1-C_3)$ перфторалкила, более предпочтительно $-CF_3$.

Более предпочтительно замещенные гетероциклические группы, содержащиеся в группах R^z , R^a и R^w , являются моно- или дизамещенными заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-(C_1-C_6)$ алкила, предпочтительно метила и этила и $-C(=O)(C_1-C_3)$ алкила, предпочтительно ацетила.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения сумма а и b равна по крайней мере 2. Согласно другим вариантам данного изобретения сумма а и b равна по крайней мере 3. Согласно следующим вариантам данного изобретения сумма а и b равна по крайней мере 4. Согласно некоторым вариантам данного изобретения как а, так и b равны по крайней мере 1. Согласно другим вариантам данного изобретения а равно по крайней мере 1 и b равно по крайней мере 2. Согласно другим вариантам данного изобретения b равно по крайней мере 1 и а равно по крайней мере 2. Согласно следующим вариантам данного изобретения как а, так и b равны по крайней мере 2.

Согласно предпочтительным вариантам соединений формулы I

когда b равно 1, замещение групп R^3 на Q имеет место в орто- или пара-положении;

когда b равно 2, замещение групп R^3 на Q имеет место либо в орто- и пара-положениях, либо в обо-

их орто-положениях и

когда b равно 3, замещение групп R^3 на Q имеет место в пара-положении и в обоих орто-положениях.

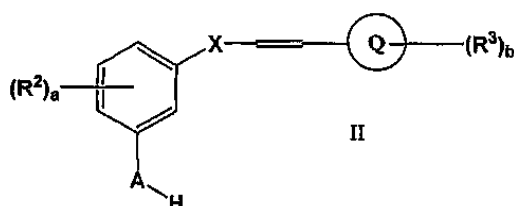
Предпочтительно для соединений, представленных формулой I, Q представляет собой арил; b равно 1, 2 или 3 и каждый R^2 представляет собой $-OR^v$ или галоген, где многочисленные группы $-OR^v$ или галогены могут быть одинаковыми или отличными друг от друга.

Более предпочтительно для соединений, представленных формулой I, Q представляет собой фенил; b равно 2 или 3 и каждый R^2 представляет собой $-OR^v$, где многочисленные группы $-OR^v$ могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. Наиболее предпочтительно, когда каждая R^2 представляет собой $-OCH_3$.

Соединения по данному изобретению, кроме того, включают варианты формулы I, представленные ниже формулами II, III, IV, V и VI. Необходимо иметь в виду, что варианты и предпочтительные варианты, определенные выше для соединений согласно формуле I, являются также вариантами и предпочтительными вариантами соединений согласно формулам II-VI, как описано ниже.

II. Соединения согласно формуле II.

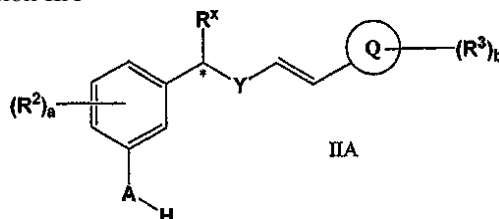
В соответствии с одним вариантом соединений, представленных формулой I, предлагаются соединения формулы II



где R^2 , R^3 , A , a , b , X и Q такие, как определены выше для соединений формулы I; или их соли.

A. Соединения согласно формуле IIА.

В соответствии с одним вариантом соединений, представленных формулой II, предлагаются соединения, представленные формулой IIА



где R^2 , R^3 , R^x , a , b , A , Y , Q и $*$ такие, как определены выше для соединений формулы I; и экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (Е)-конформации.

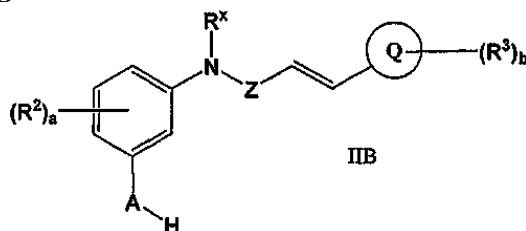
Согласно некоторым вариантам соединений, представленных формулой IIА, R^x представляет собой -Н.

Предпочтительные соединения формулы IIА включают, например,

(Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенол;
 (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксибензолтиол;
 (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенол;
 (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксибензолтиол и их соли.

В. Соединения согласно формуле IIВ.

Согласно другому варианту соединений, представленных формулой II, предлагаются соединения, представляемые формулой IIВ



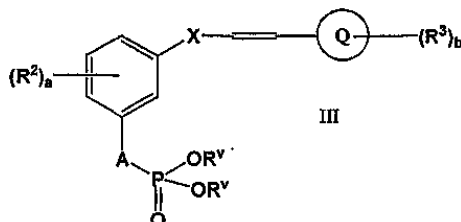
где R^2 , R^3 , R^x , a , b , A , Z и Q такие, как определены выше для соединений, представленных формулой I, и экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (Е)-конформации.

Согласно предпочтительному варианту соединений, представленных формулой IIВ, R^x представляет собой -Н.

Предпочтительные соединения, представленные формулой IIВ, включают, например, (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирил)сульфонамидо)-2-метоксифенол; (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирил)сульфонамидо)-2-метоксибензолтиол; (Е)-N-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламид; (Е)-N-(3-меркапто-4-метоксифенил)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламид и их соли.

II. Соединения согласно формуле III.

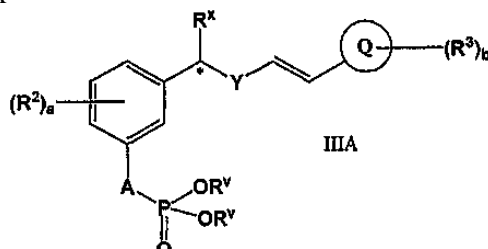
Согласно другому варианту соединений в соответствии с формулой I предлагаются соединения, представленные формулой III



где R^2 , R^3 , R^v , A, a, b, X и Q такие, как определены выше для соединений формулы I; или их соли.

A. Соединения согласно формуле IIIA.

Согласно одному варианту соединений, представленных формулой III, предлагаются соединения, представляемые формулой IIIA



где R^2 , R^3 , R^v , R^x , a, b, A, Y, Q и * такие, как определены выше для соединений, представленных формулой I, и экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (Е)-конформации.

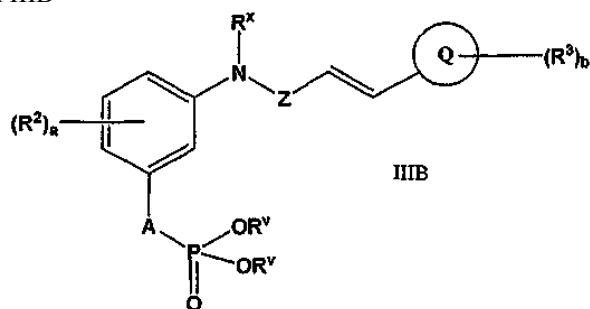
Согласно предпочтительному варианту соединений, представленных формулой IIIA, R^x представляет собой -H.

Предпочтительные соединения согласно формуле IIIA включают, например,

(Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилдигидрофосфат;
 (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилдиметилфосфат;
 (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилдиэтилфосфат;
 (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилдибензилфосфат;
 (Е)-S-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-О,О-дигидрофосфоротиоат;
 (Е)-S-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-О,О-диметилфосфоротиоат;
 (Е)-S-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-О,О-диэтилфосфоротиоат;
 (Е)-S-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-О,О-дибензилфосфоротиоат;
 (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенилдигидрофосфат;
 (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенилдиметилфосфат;
 (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенилдиэтилфосфат;
 (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенилдибензилфосфат;
 (Е)-S-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-О,О-дигидрофосфоротиоат;
 (Е)-S-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-О,О-диметилфосфоротиоат;
 (Е)-S-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-О,О-диэтилфосфоротиоат;
 (Е)-S-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-О,О-дибензилфосфоротиоат и их соли.

В. Соединения согласно формуле IIIВ.

Согласно другому варианту соединений, представленных формулой III, предлагаются соединения, представляемые формулой IIIВ



где R^2 , R^3 , R^x , R^v , a , b , A , Z и Q такие, как определены выше для соединений, представленных формулой I, и экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (E)-конформации.

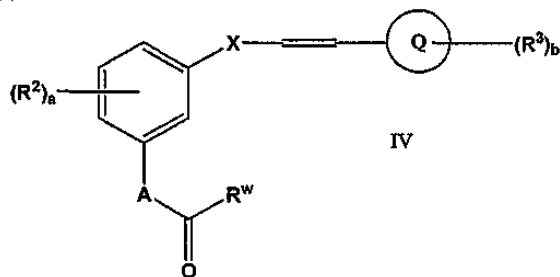
Согласно предпочтительному варианту соединений, представленных формулой IIIВ, R^x представляет собой -H.

Предпочтительные соединения согласно формуле IIIВ включают, например,

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонамидо)-2-метоксифенилдигидрофосфат;
 (E)-5-(2,4,6-триметоксистирилсульфонамидо)-2-метоксифенилдиметилфосфат;
 (E)-5-(2,4,6-триметоксистирилсульфонамидо)-2-метоксифенилдиэтилфосфат;
 (E)-5-(2,4,6-триметоксистирилсульфонамидо)-2-метоксифенилдибензилфосфат;
 (E)-S-(5-(2,4,6-триметоксистирилсульфонамидо)-2-метоксифенил)-O,O-дигидрофосфоротиоат;
 (E)-S-(5-(2,4,6-триметоксистирилсульфонамидо)-2-метоксифенил)-O,O-диметилфосфоротиоат;
 (E)-S-(5-(2,4,6-триметоксистирилсульфонамидо)-2-метоксифенил)-O,O-диэтилфосфоротиоат;
 (E)-S-(5-(2,4,6-триметоксистирилсульфонамидо)-2-метоксифенил)-O,O-дибензилфосфоротиоат;
 5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенилдигидрофосфат;
 5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенилдиметилфосфат;
 5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенилдиэтилфосфат;
 5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенилдибензилфосфат;
 S-5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенил-O,O-дигидрофосфоротиоат;
 S-5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенил-O,O-диметилфосфоротиоат;
 S-5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенил-O,O-диэтилфосфоротиоат;
 S-5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенил-O,O-дибензилфосфоротиоат и их соли.

IV. Соединения согласно формуле IV.

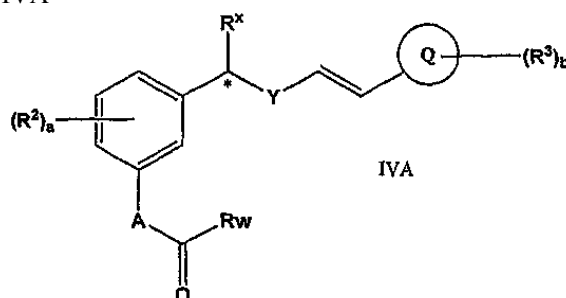
Согласно другому варианту соединений, представленных формулой I, предлагаются соединения, представляемые формулой IV



где R^2 , R^3 , R^w , A , a , b , X и Q такие, как определены выше для соединений, представленных формулой I; или их соли.

A. Соединения согласно формуле IVA.

Согласно одному варианту соединений, представленных формулой IV, предлагаются соединения, представляемые формулой IVA



где R², R³, R^x, A, R^w, a, b, Y, Q и * такие, как определены выше для соединений, представленных формулой I, и экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (E)-конформации.

Согласно предпочтительному варианту соединений, представленных формулой IVA, R^x представляет собой -H.

Предпочтительные соединения согласно формуле IVA включают, например,

- (E)-2-((5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенокси)карбонил)уксусную кислоту;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-3,5-динитробензоат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-3,5-диаминобензоат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-хлорацетат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилбензоат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-4-нитробензоат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-4-аминобензоат;
- (E)-(R)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2,6-диаминогексаноат;
- (E)-(R)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-амино-3-гидроксипропаноат;
- (E)-(S)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-амино-3-гидроксипропаноат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилкарбамат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-(диметиламино)ацетат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-гидроксиацетат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-(пиридиний-1-ил)ацетат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-ацетоксияцетат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-гидроксипропаноат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-(триэтиламмоний)ацетат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-(трис-(2-гидроксиэтил)-аммоний)ацетат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-гидрокси-2-метилпропаноат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-ацетокси-2-метилпропаноат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2,2,2-трифторацетат;
- (E)-3-((5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенокси)карбонил)пропановую кислоту;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-3-(хлоркарбонил)пропаноат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-(3-карбоксипропанил)ацетат;
- (E)-4-((5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенокси)карбонил)бутановую кислоту;
- (E)-((5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенокси)карбонил)метилдигидрофосфат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилметилкарбонат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-ацетоксипропаноат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилметилсукцинат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилэтилмалонат;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2,2,3,3,3-пентафторпропаноат;
- (E)-1-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил)-3-метил-2,2-диформалонат;
- (E)-3-((5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенокси)карбонил)-2,2,3,3-тетрафторпропановую кислоту;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-аминоацетат;
- (E)-2-((5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенокси)карбонил)-2,2-дифторуксусную кислоту;
- (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-(диметиламино)-2,2-

дифторацетат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-(диметиламино)ацетат;

(E)-2-((5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенокси)карбонил)уксусную кислоту;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-3,5-динитробензоат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-3,5-диаминобензоат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-хлорацетат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил бензоат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-4-нитробензоат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-4-аминобензоат;

(E)-(R)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2,6-диаминогексаноат;

(E)-(R)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-амино-3-гидроксипропаноат;

(E)-(S)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-амино-3-гидроксипропаноат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенилкарбамат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-(диметиламино)ацетат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-гидроксиацетат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-(пиридиний-1-ил)ацетат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-ацетокстацетат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-гидроксипропаноат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-(триэтиламмоний)ацетат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-(трис-(2-гидроксиэтил)-аммоний)ацетат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-гидрокси-2-метилпропаноат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-ацетокси-2-метилпропаноат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2,2,2-трифторацетат;

(E)-3-((5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенокси)карбонил)пропановую кислоту;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-3-(хлоркарбонил)пропаноат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-(3-карбоксипропанил)ацетат;

(E)-4-((5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенокси)карбонил)бутановую кислоту;

(E)-((5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенокси)карбонил)метилдигидрофосфат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенилметилкарбонат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-ацетоксипропаноат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенилметилсукцинат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенилэтилмалонат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2,2,3,3,3-пентафторпропаноат;

(E)-1-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил)-3-метил-2,2-диформалонат;

(E)-3-((5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенокси)карбонил)-2,2,3,3-тетрафторпропановую кислоту;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-аминоацетат;

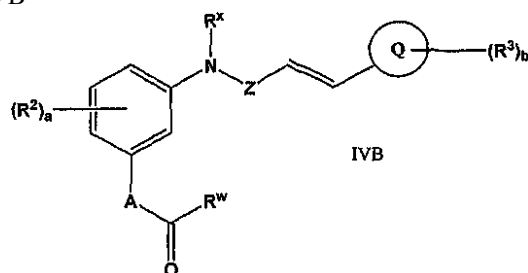
(E)-2-((5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенокси)карбонил)-2,2-дифторуксусную кислоту;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-(диметиламино)-2,2-дифторацетат;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенил-2-(диметиламино)ацетат и их соли.

В. Соединения согласно формуле IVB.

Согласно другому варианту соединений в соответствии с формулой IV, предлагаются соединения, представляемые формулой IVB



где R^2 , R^3 , R^x , A , R^w , a , b , Z и Q такие, как определены выше для соединений, представленных формулой I, и экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (E)-конформации.

Согласно предпочтительному варианту соединений, представленных формулой IVB, R^x представляет собой -H.

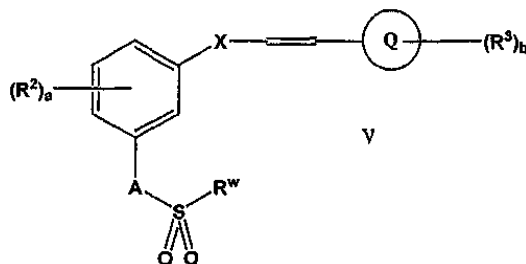
Предпочтительные соединения согласно формуле IVB включают, например,

- 2-([5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил]оксикарбонил]-уксусную кислоту;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-3,5-динитробензоат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-3,5-диаминобензоат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2-хлорацетат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2-(4-метилпиперазинил)ацетат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенилбензоат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-4-нитробензоат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-4-аминобензоат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-(2R)-2,6-диаминогексаноат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-(2R)-2-амино-3-гидроксипропаноат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-(2S)-2-амино-3-гидроксипропаноат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенилкарбамат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2-(диметиламино)-ацетат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-4-(4-метилпиперазинил)бензоат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2-гидроксиацетат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2-пирид-1-илацетат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2-ацетилоксиацетат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2-гидроксипропаноат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2-(триэтил-аммоний)ацетат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2-[трис-(2-гидрокси-этил)аммоний]ацетат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2-гидрокси-2-метилпропаноат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2-ацетилокси-2-метилпропаноат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2,2,2-трифторацетат;
- 3-([5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил]оксикарбонил]-пропановую кислоту;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-3-(хлоркарбонил)-пропаноат;
- 3-([5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил]оксикарбонил]метил]оксикарбонил]пропановую кислоту;
- 4-([5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил]оксикарбонил]-бутановую кислоту;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенил-2-(фосфонокси)-ацетат;
- 5-([[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил]амино)-2-метоксифенилметоксиформиат;

[illegible]

V. Соединения согласно формуле V.

Согласно другому варианту соединений, представленных формулой I, предлагаются соединения, представляемые формулой V

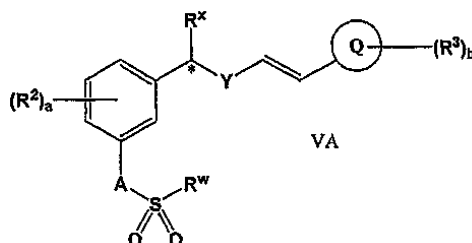


где R^2 , R^3 , R^w , A, a, b, X и Q такие, как определены выше для соединений, представленных формулой I; и

их соли.

A. Соединения согласно формуле VA.

Согласно одному варианту соединений, представленных формулой V, предлагаются соединения, представляемые формулой VA



где R^2 , R^3 , R^x , R^w , A, a, b, Q и * такие, как определены выше для соединений, представленных формулой I, и экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (E)-конформации.

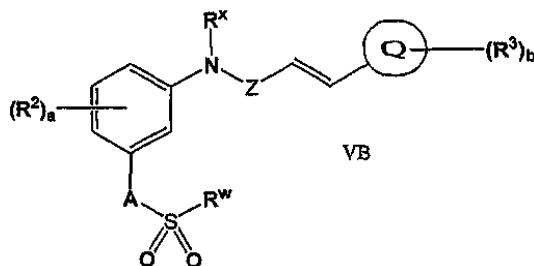
Согласно предпочтительному варианту соединений, представленных формулой VA, R^x представляет собой -H.

Предпочтительные соединения согласно формуле VA включают, например,

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилкарбоксиметансульфонат;
 (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2,4-динитробензолсульфонат;
 (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2,4-диаминобензолсульфонат;
 (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилтрифторметансульфонат;
 (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-4-метоксибензолсульфонат;
 (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилкарбоксиметансульфонат;
 (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2,4-динитробензолсульфонат;
 (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2,4-диаминобензолсульфонат;
 (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилтрифторметансульфонат;
 (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-4-метоксибензолсульфонат;
 (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-4-метилбензолсульфонат;
 (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-4-метилбензолсульфонат и их соли.

B. Соединения согласно формуле VB.

Согласно другому варианту соединений в соответствии с формулой V предлагаются соединения, представляемые формулой VB



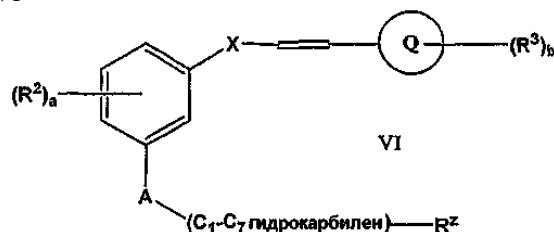
где R^2 , R^3 , R^w , R^x , a, b, A, Z и Q такие, как определены выше для соединений, представленных формулой I, и экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (E)-конформации.

Согласно предпочтительному варианту соединений, представленных формулой VB, R^x представляет собой -H.

Предпочтительные соединения, представленные формулой VB, включают, например, 2-({[5-({[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил}амино)-2-метоксифенил]окисульфони́л}уксусную кислоту; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил}амино)-2-метоксифенил-2,4-динитробензолсульфонат; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил}амино)-2-метоксифенил-2,4-диаминобензолсульфонат; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил}амино)-2-метоксифенил(трифторметил)-сульфонат; 5-({[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил}амино)-2-метоксифенил-4-метоксибензолсульфонат; 5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенилкарбоксиметансульфонат; 5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенилтрифторметансульфонат; 5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенил-2,4-динитробензолсульфонат; 5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенил-2,4-диаминобензолсульфонат; 5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенил-4-метоксибензолсульфонат; 5-((E)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламидо)-2-метоксифенил-4-метилбензолсульфонат; (E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)амино)-2-метоксифенил-4-метилбензолсульфонат и их соли.

VI. Соединения согласно формуле VI.

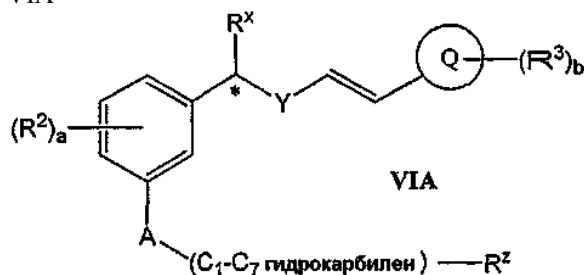
Согласно другому варианту соединений, представленных формулой I, предлагаются соединения, представляемые формулой VI



где R^2 , R^3 , R^z , A, a, b, X и Q такие, как определены выше для соединений, представленных формулой I, или их соли.

A. Соединения формулы VIA.

Согласно одному варианту соединений, представленных формулой VI, предлагаются соединения, представляемые формулой VIA



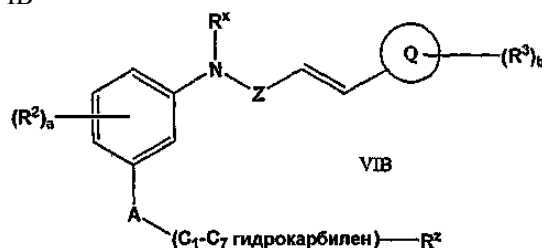
где R^2 , R^3 , R^x , R^z , a, b, A, Y, Q и * такие, как определены выше для соединений, представленных формулой I, и экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (E)-конформации.

Согласно предпочтительному варианту соединений, представленных формулой VIA, R^x представляет собой -H.

Предпочтительные соединения, представленные формулой VIA, включают, например, (E)-2-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенокси)уксусную кислоту; (E)-2-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенокси)пропановую кислоту; (E)-4-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенокси)бутановую кислоту; (E)-3-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенокси)пропановую кислоту; (E)-2-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенокси)уксусную кислоту; (E)-2-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенокси)пропановую кислоту; (E)-4-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенокси)бутановую кислоту; (E)-3-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенокси)пропановую кислоту; (E)-4-(2-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенокси)этил)морфолин; (E)-4-(2-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенокси)этил)морфолин и их соли.

В. Соединения согласно формуле VIB.

Согласно другому варианту соединений, представленных формулой VI, предлагаются соединения, представляемые формулой VIB



где R^2 , R^3 , R^x , R^z , a , b , A , Z и Q такие, как определены выше, и экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (E)-конформации.

Согласно предпочтительному варианту соединений, представленных формулой VIB, R^x представляет собой -H.

Предпочтительные соединения, представленные формулой VIB, включают, например,

2-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил}амино)-2-метоксифенокси]уксусную кислоту;

2-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил}амино)-2-метоксифенокси]пропановую кислоту;

4-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил}амино)-2-метоксифенокси]бутановую кислоту;

3-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винил]сульфонил}амино)-2-метоксифенокси]пропановую кислоту;

(E)-N-(3-(карбоксиметокси)-4-метоксифенил)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламид;

(E)-N-(3-(1-карбоксиэтокси)-4-метоксифенил)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламид;

(E)-N-(3-(3-карбоксипропокси)-4-метоксифенил)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламид;

(E)-N-(3-(2-карбоксиэтокси)-4-метоксифенил)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламид;

(E)-N-(3-(2-морфолиноэтокси)-4-метоксифенил)-3-(2,4,6-триметоксифенил)акриламид;

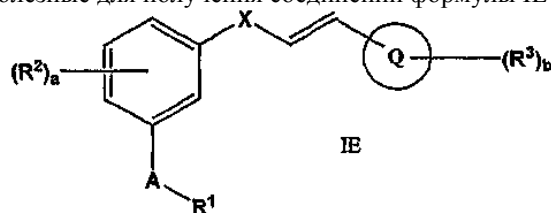
(E)-4-(2-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)амино)-2-метоксифенокси)этил)морфолин и их соли.

VII. Новые синтетические промежуточные соединения.

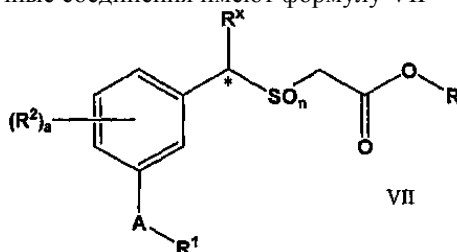
Кроме того, данное изобретение относится к промежуточным соединениям, используемым для получения некоторых соединений формулы I.

А. Промежуточные соединения для получения соединений формулы IE, где X представляет собой $-C^*R^xY-$.

Согласно некоторым вариантам осуществления данного изобретения предлагаются синтетические промежуточные соединения, полезные для получения соединений формулы IE



Синтетические промежуточные соединения имеют формулу VII



или соль такого соединения,

где R^1 , R^2 , R^x , A , a и $*$ такие, как определены здесь для соединений формулы I;

n равно 0, 1 или 2 и

R представляет собой -H или $-(C_1-C_6)$ алкил или

его соль;

при условии, что

R^1 является другим, чем галоген (C_1-C_6) алкил;

R^z является другим, чем $-NR^v_2$ и ненасыщенный арил; и

R^w является другим, чем $-(C_1-C_7)$ гидрокарбил.

Согласно одному варианту соединений формулы VII A представляет собой -O-.

Согласно другому варианту соединений формулы VII R^x представляет собой -H.

Соединения, представленные формулой VII, где n равно 1, включают, например,

2-(3-гидрокси-4-метоксибензилсульфинил)уксусную кислоту;

2-(3-меркапто-4-метоксибензилсульфинил)уксусную кислоту;

2-(3-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензилсульфинил)уксусную кислоту;

2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)сульфанил)-4-метоксибензилсульфинил)уксусную кислоту;

O-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфинилметил)фенилдигидрофосфат;

O-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфинилметил)фенилдиметилфосфат;

O-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфинилметил)фенилдиэтилфосфат;

O-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфинилметил)фенилдибензилфосфат;

S-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфинилметил)фенил-O,O-дигидрофосфоротиоат;

S-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфинилметил)фенил-O,O-диметилфосфоротиоат;

S-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфинилметил)фенил-O,O-диэтилфосфоротиоат;

S-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфинилметил)фенил-O,O-дибензилфосфоротиоат и

их соли.

Соединения согласно формуле VII, где n равно 2, включают, например,

2-(3-гидрокси-4-метоксибензилсульфонил)уксусную кислоту;

2-(3-меркапто-4-метоксибензилсульфонил)уксусную кислоту;

2-(3-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензилсульфонил)уксусную кислоту;

2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)сульфанил)-4-метоксибензилсульфонил)уксусную кислоту;

O-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфонилметил)фенилдигидрофосфат;

O-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфонилметил)фенилдиметилфосфат;

O-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфонилметил)фенилдиэтилфосфат;

O-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфонилметил)фенилдибензилфосфат;

S-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфонилметил)фенил-O,O-дигидрофосфоротиоат;

S-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфонилметил)фенил-O,O-диметилфосфоротиоат;

S-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфонилметил)фенил-O,O-диэтилфосфоротиоат;

S-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфонилметил)фенил-O,O-дибензилфосфоротиоат и

их соли.

Соединения формулы VII, где n равно 1 или 2 и R представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, включают, например, метиловые и этиловые сложные эфиры типичных соединений формулы VII, перечисленных выше.

Соединения формулы VII, где R представляет собой -H, могут быть получены, например, путем (1) взаимодействия соединения формулы VII, где R представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, в условиях, способных гидролизовать сложный эфир карбоновых кислот до соответствующей карбоновой кислоты, предпочтительно в водном основании, таком как, например, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия или водный гидроксид калия; и (2) выделения из реакционной смеси соединения, соответствующего формуле VII, где R представляет собой -H.

Соединения формулы VII, где n равно 1 и A представляет собой -O-, могут быть получены, например, путем (1) взаимодействия промежуточного соединения формулы VII, где n равно 0 и A представляет собой -O-, или его соли с окислителем, способным окислить сульфид в сульфоксид; и (2) отделения от продуктов реакции соединения, соответствующего формуле VII, где n равно 1.

Соединения формулы VII, где n равно 2 и A представляет собой -O-, можно получить, например, путем (1) взаимодействия либо (а) промежуточного соединения формулы VII, где n равно 0 и A представляет собой -O-, с окислителем, способным окислить сульфид в сульфон; либо (б) промежуточного соединения VII, где n равно 1 и A представляет собой -O-, с окислителем, способным окислить сульфоксид в сульфон; и (2) выделения из продуктов реакции соединения формулы VII, где n равно 2.

Соединения формулы VII, где n равно 0, включают, например,

2-(3-гидрокси-4-метоксибензилсульфанил)уксусную кислоту;

2-(3-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензилсульфанил)уксусную кислоту;

O-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфанилметил)фенилдигидрофосфат;

O-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфанилметил)фенилдиметилфосфат;

O-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфанилметил)фенилдиэтилфосфат;

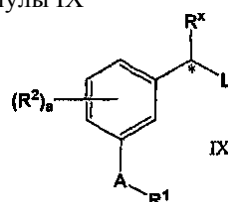
O-2-метокси-5-(карбоксиметилсульфанилметил)фенилдибензилфосфат и

их соли.

Соединения формулы VII, где n равно 0 и R представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, включают, например, метиловые и этиловые сложные эфиры типичных соединений формулы VII, приведенных выше.

Соединения формулы VII, где n равно 1 или 2 и A представляет собой $-S-$ или $-O-$, или их соли, можно получить, например, путем

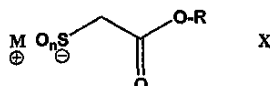
(a) взаимодействия соединения формулы IX



где R^1 , R^2 , R^x , A , a и $*$ такие, как определены для соединений формулы VII, при условии, что R^1 является другим, чем $-H$; и

L представляет собой удаляемую группу, предпочтительно выбранную из группы, состоящей из галогена, тозила, нозила, трифила и мезила;

с соединением формулы X



где R представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, предпочтительно метил или этил;

n равно 1 или 2 и

M^+ представляет собой противоион, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из щелочных металлов, предпочтительно лития, натрия и калия; щелочно-земельных металлов, предпочтительно кальция и магния и переходных металлов, предпочтительно цинка, железа, никеля, меди, титана, марганца, кадмия и олова;

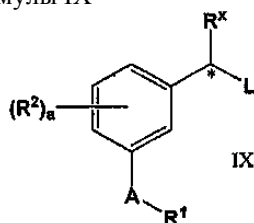
(b) выделения из реакционных продуктов соединения формулы VII, где n равно 1 или 2 и R представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил;

(c) взаимодействия соединения формулы VII, выделенного со стадии (b), в условиях, способных гидролизовать сложный эфир карбоновых кислот в соответствующую карбоновую кислоту, предпочтительно в водном основании, таком как, например, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия или водный гидроксид калия; и

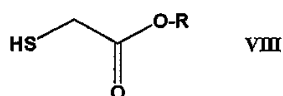
(d) выделения соединения формулы VII, где n равно 1 или 2, из реакционной смеси.

Соединения формулы VII, где n равно 0 и A представляет собой $-S-$ или $-O-$, можно получить, например, путем

(a) взаимодействия соединения формулы IX



с соединением формулы VIII



где R представляет собой $-H$ или $-(C_1-C_6)$ алкил, или его соль;

(b) выделения соединения формулы VII, где n равно 0, от реакционных продуктов;

(c) необязательно, если R представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, взаимодействия соединения формулы VII, выделенного со стадии (b), в условиях, способных гидролизовать сложный эфир карбоновой кислоты в соответствующую карбоновую кислоту, предпочтительно в водном основании, таком как, например, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия или водный гидроксид калия; и

(d) выделения соединения, соответствующего формуле VII, где n равно 0, из реакционной смеси.

Предпочтительные соединения, представленные формулой IX, включают, например,

- 5-(бромметил)-2-метоксифенокси(трет-бутил)диметилсилан;
- 5-(хлорметил)-2-метоксифенокси(трет-бутил)диметилсилан;
- (5-(бромметил)-2-метоксифенилтио)(трет-бутил)диметилсилан;
- (5-(хлорметил)-2-метоксифенилтио)(трет-бутил)диметилсилан;
- 5-(бромметил)-2-метоксифенилдигидрофосфат;
- 5-(хлорметил)-2-метоксифенилдигидрофосфат;
- 5-(бромметил)-2-метоксифенилдиметилфосфат;
- 5-(хлорметил)-2-метоксифенилдиметилфосфат;

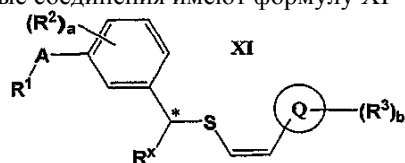
5-(бромметил)-2-метоксифенилдиэтилфосфат;
 5-(хлорметил)-2-метоксифенилдиэтилфосфат;
 5-(хлорметил)-2-метоксифенилдибензилфосфат;
 5-(бромметил)-2-метоксифенилдибензилфосфат;
 S-5-(хлорметил)-2-метоксифенил-О,О-дигидрофосфотриоат;
 S-5-(бромметил)-2-метоксифенил-О,О-дигидрофосфотриоат;
 О,О-дибензил-S-5-(хлорметил)-2-метоксифенилфосфотриоат;
 О,О-дибензил-S-5-(бромметил)-2-метоксифенилфосфотриоат;
 О,О-диметил-S-5-(хлорметил)-2-метоксифенилфосфотриоат;
 О,О-диметил-S-5-(бромметил)-2-метоксифенилфосфотриоат;
 О,О-диэтил-S-5-(хлорметил)-2-метоксифенилфосфотриоат;
 О,О-диэтил-S-5-(бромметил)-2-метоксифенилфосфотриоат и
 их соли.

Соединения согласно формуле VIII включают, например, 2-меркаптоуксусную кислоту, метил-2-меркаптоацетат и этил-2-меркаптоацетат.

В. Промежуточные соединения для получения соединений формулы IX, где X представляет собой $-C^*R^x-Y-$.

Кроме того, данное изобретение относится к синтетическим промежуточным соединениям, полезным для получения некоторых соединений формулы IX.

Синтетические промежуточные соединения имеют формулу XI



где R^1 , R^2 , R^x , A, a и * такие, как определены здесь для соединений формулы IX; и A представляет собой -O-.

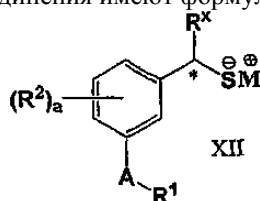
Согласно одному варианту соединений формулы XI R^x представляет собой -H.

Соединения формулы XI включают, например,

(Z)-5-((2,4,6-триметоксистирилтио)метил)-2-метоксифенол;
 (Z)-5-((2,4,6-триметоксистирилтио)метил)-2-метоксифенилдигидрофосфат;
 (Z)-5-((2,4,6-триметоксистирилтио)метил)-2-метоксифенилдиметилфосфат;
 (Z)-5-((2,4,6-триметоксистирилтио)метил)-2-метоксифенилдиэтилфосфат;
 (Z)-5-((2,4,6-триметоксистирилтио)метил)-2-метоксифенилдибензилфосфат и
 их соли.

Кроме того, данное изобретение относится к синтетическим промежуточным соединениям, применимым для получения некоторых соединений по данному изобретению.

Синтетические промежуточные соединения имеют формулу XII



где R^1 , R^2 , R^x , A, a и * такие, как определены здесь для соединений формулы IX; и

M^+ представляет собой противоион, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из щелочных металлов, более предпочтительно лития, натрия и калия; щелочно-земельных металлов, более предпочтительно кальция и магния и переходных металлов, более предпочтительно цинка, железа, никеля, меди, титана, марганца, кадмия и олова.

Согласно одному варианту соединений формулы XII R^x представляет собой -H.

Соединения согласно формуле XII включают, например, соли щелочных и щелочно-земельных металлов

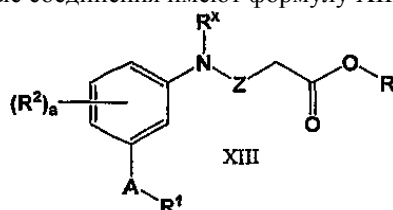
(2-метокси-5-меркаптометилфенокси)(трет-бутил)диметилсилана;
 (3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-метоксифенил)метантиола;
 (3-((трет-бутилдиметилсилил)сульфанил)-4-метоксифенил)метантиола;
 2-метокси-5-(меркаптометил)фенилдиметилфосфата;
 2-метокси-5-(меркаптометил)фенилдиэтилфосфата;
 2-метокси-5-(меркаптометил)фенилдибензилфосфата;
 2-метокси-5-(меркаптометил)фенилдигидрофосфата;
 5-(меркаптометил)-2-метоксифенилдиэтилфосфата;
 5-(меркаптометил)-2-метоксифенилдибензилфосфата;

S-5-(меркаптометил)-2-метоксифенил-О,О-диметилфосфоротиоата;
 S-5-(меркаптометил)-2-метоксифенил-О,О-диэтилфосфоротиоата;
 S-5-(меркаптометил)-2-метоксифенил-О,О-дибензилфосфоротиоата и
 S-5-(меркаптометил)-2-метоксифенил-О,О-дигидрофосфоротиоата.

С. Промежуточные соединения для получения соединений формулы IЕ, где X представляет собой $-NR^x-Z-$.

Кроме того, данное изобретение относится к синтетическим промежуточным соединениям, полезным для получения некоторых сульфонамидных и пропенамидных соединений формулы IЕ, в частности для получения α,β -ненасыщенных сульфонамидных и пропенамидных соединений формул IВВ, IIВВ, IVВВ, VВВ и VIВВ.

Синтетические промежуточные соединения имеют формулу XIII



где R^1 , R^2 , R^x , A, Z и a такие, как определены здесь для соединений формулы I, и R представляет собой -H или $-(C_1-C_6)$ алкил; или их соли.

Согласно одному варианту соединений формулы XIII, A представляет собой -O-.

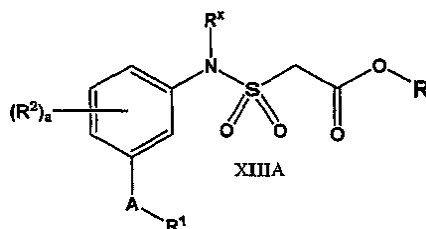
Согласно другому варианту соединений формулы XIII, R^x представляет собой -H.

Соединение формулы XIII, где R представляет собой -H, или соль такого соединения можно получить путем

(а) взаимодействия соответствующего соединения формулы XIII, где R представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, в условиях, способных гидролизовать сложный эфир карбоновой кислоты в соответствующую карбоновую кислоту, предпочтительно в водном основании, таком как, например, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия или водный гидроксид калия; и

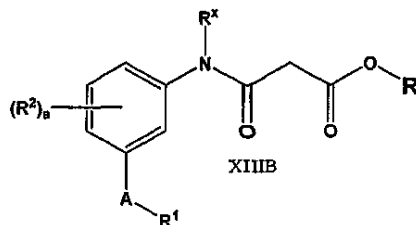
(б) выделения из реакционных продуктов соединения, соответствующего формуле XIII, где R представляет собой -H.

Согласно одному варианту соединений формулы XII предлагается соединение, представленное формулой XIIIА



где R^1 , R^2 , R^x , A, a и R такие, как определены ранее для соединений формулы XIII; или соль такого соединения.

Согласно другому варианту соединений формулы XII предлагается соединение, представленное формулой XIIIВ



где R^1 , R^2 , R^x , a, R и A такие, как определены ранее для соединений формулы XII; или соль такого соединения.

Соединения согласно формуле XIIIА включают, например,

N-(3-гидрокси-4-метоксифенил)карбоксиметилсульфонамид;

N-(3-меркапто-4-метоксифенил)карбоксиметилсульфонамид;

N-(3-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксифенил)карбоксиметилсульфонамид;

3-((трет-бутилдиметилсилил)сульфанил)-4-метоксифенилсульфамоилуксусную кислоту;

2-(3-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксифенилсульфамоил)уксусную кислоту;

2-метокси-5-(N-(карбоксиметил)сульфамоил)фенилфосфат;

2-метокси-5-(N-(карбоксиметил)сульфамоил)фенилдиметилфосфат;

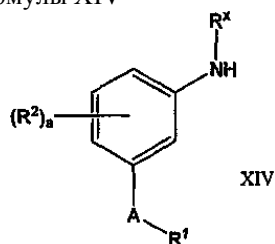
2-метокси-5-(N-(карбоксиметил)сульфамоил)фенилдиэтилфосфат;
 2-метокси-5-(N-(карбоксиметил)сульфамоил)фенилдибензилфосфат;
 S-(2-метокси-5-(N-(карбоксиметил)сульфамоил)фенил)фосфоротиоат;
 S-(2-метокси-5-(N-(карбоксиметил)сульфамоил)фенил)-О,О-диметилфосфоротиоат;
 S-(2-метокси-5-(N-(карбоксиметил)сульфамоил)фенил)-О,О-диэтилфосфоротиоат;
 S-(2-метокси-5-(N-(карбоксиметил)сульфамоил)фенил)-О,О-дибензилфосфоротиоат и
 их соли.

Соединения согласно формуле XIIIВ включают, например,

2-(3-меркапто-4-метоксифенилкарбамоил)уксусную кислоту;
 2-(3-гидрокси-4-метоксифенилкарбамоил)уксусную кислоту;
 3-((трет-бутилдиметилсилил)сульфанил)-4-метоксифенилкарбамоилуксусную кислоту;
 2-(3-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксифенилкарбамоил)уксусную кислоту;
 5-N-(карбоксиметил)карбамоил-2-метоксифенилфосфат;
 5-N-(карбоксиметил)карбамоил-2-метоксифенилдиметилфосфат;
 5-N-(карбоксиметил)карбамоил-2-метоксифенилдиэтилфосфат;
 5-N-(карбоксиметил)карбамоил-2-метоксифенилдибензилфосфат;
 S-5-N-(карбоксиметил)карбамоил-2-метоксифенилфосфоротиоат;
 S-5-N-(карбоксиметил)карбамоил-2-метоксифенилдиметилфосфоротиоат;
 S-5-N-(карбоксиметил)карбамоил-2-метоксифенилдиэтилфосфоротиоат;
 S-5-N-(карбоксиметил)карбамоил-2-метоксифенилдибензилфосфоротиоат и
 их соли.

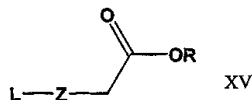
Соединения формулы XIII и их соли, где R представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, могут быть получены, например, путем

(а) взаимодействия соединения формулы XIV



где R^1 , R^2 , R^x , A и a такие, как определены здесь для соединений формулы XII; или
 его соли;

с соединением формулы XV



где Z такой, как определен для соединений формулы I;

R представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил и

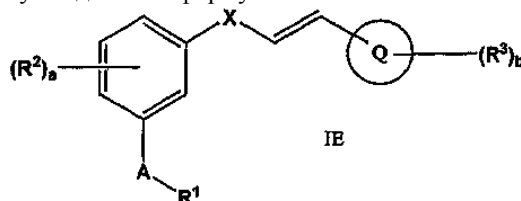
L представляет собой удаляемую группу, предпочтительно выбранную из галогена, более предпочтительно хлора; и

(b) выделения соединения формулы XIII или его соли из реакционной смеси.

VIII. Способы получения соединений формулы I.

В соответствии с другим аспектом данного изобретения предлагаются способы получения соединений, представленных формулой I.

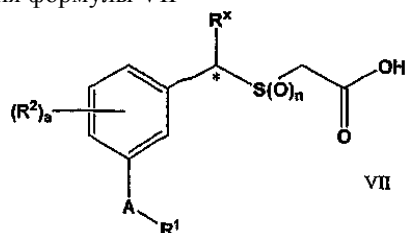
А. Получение соединений формулы IE, где X представляет собой $-\text{CH}^*\text{R}^x-\text{Y}-$.
Согласно одному варианту соединения формулы IE



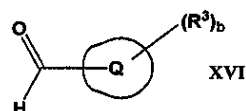
или его соль,
где R^1 , R^2 , R^3 , A, Q, a и b такие, как определены здесь для соединений формулы I, и X представляет собой $-\text{CH}^*\text{R}^x-\text{Y}-$,

можно получить путем

(a) взаимодействия соединения формулы VII



или его соли,
где n равно 1 или 2,
с соединением формулы XVI

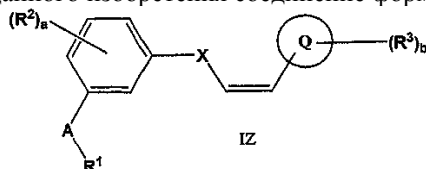


(b) выделения соединения, соответствующего формуле IE, или его соли, от реакционных продуктов.

В. Получение соединений формулы IZ, где X представляет собой $-\text{CH}^*\text{R}^x-\text{Y}-$.

(i) Получение соединений, где A представляет собой $-\text{O}-$.

Согласно одному варианту данного изобретения соединения формулы IZ

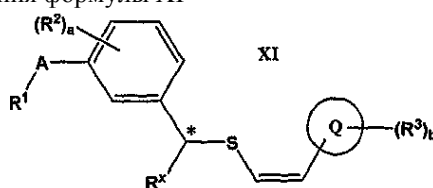


или соль такого соединения;

где R^1 , R^2 , R^3 , A, Q, a и b такие, как определены здесь для соединений формулы I; X представляет собой $-\text{CH}^*\text{R}^x-\text{Y}-$; Y представляет собой $-\text{S}(=\text{O})-$ и A представляет собой $-\text{O}-$,

можно получить путем

(a) взаимодействия соединения формулы XI



или его соли,

с окислителем, способным окислить сульфид в сульфоксид; и

(b) выделения из реакционных продуктов соединения, соответствующего формуле IZ, или его соли.

Согласно другому варианту соединения формулы IZ или его соль, где R^1 , R^2 , R^3 , A, Q, a и b такие, как определены здесь; X представляет собой $-\text{CH}^*\text{R}^x-\text{Y}-$; Y представляет собой $-\text{SO}_2-$ и A представляет собой $-\text{O}-$, можно получить путем

(a) взаимодействия соединения формулы XI или его соли с окислителем, способным окислить сульфид в сульфон; и

(b) выделения соединения формулы IZ или его соли из реакционных продуктов

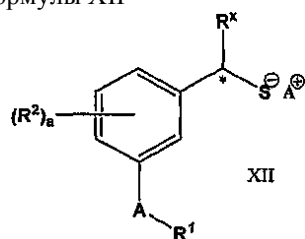
либо путем

(a) взаимодействия соединения формулы IZ или его соли, где R^1 , R^2 , R^3 , A, Q, a и b такие, как определены здесь; X представляет собой $-\text{CH}^*\text{R}^x-\text{Y}-$; Y представляет собой $-\text{S}(=\text{O})-$ и A представляет собой $-\text{O}-$; с окислителем, способным окислить сульфоксид в сульфон; и

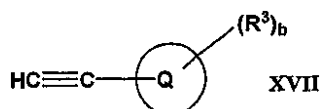
(b) выделения соединения формулы IZ или его соли из реакционных продуктов.

Соединение формулы XI может быть получено, например, путем

(a) взаимодействия соединения формулы XII



с соединением формулы XVII

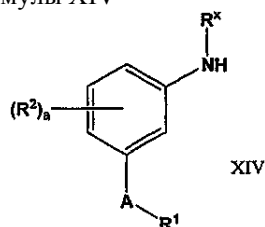


(b) выделения соединения формулы XI из реакционных продуктов.

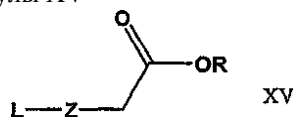
С. Получение соединений формулы IE, где X представляет собой -NRˣ-Z-.

Согласно другому варианту данного изобретения предлагается способ получения соединения формулы IE или его соли, где X представляет собой -NRˣ-Z-, включающий:

(a) взаимодействие соединения формулы XIV



или его соли с соединением формулы XV



где Z такой, как определен для соединений формулы I, R представляет собой -(C₁-C₆)алкил и L представляет собой удаляемую группу, выбранную из галогена, предпочтительно хлора;

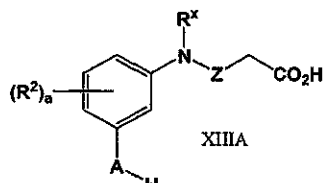
(b) выделение соединения формулы XIII, где R представляет собой -(C₁-C₆)алкил;

(c) гидролиз соединения формулы XIII, выделенного со стадии (b), с получением соответствующей карбоновой кислоты, предпочтительно в водном основании, таком как, например, водный гидроксид лития, водный гидроксид натрия или водный гидроксид калия;

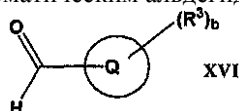
(d) выделение из реакционных продуктов стадии (c) соединения формулы XIII или его соли, где R представляет собой -H;

(e) необязательно, если R¹ представляет собой защитную группу, включающую -Si[(C₁-C₃)алкил]₃ или -CH₂CH₂Si[(C₁-C₆)алкил]₃, удаление указанной защитной группы, предпочтительно с помощью реагента, выбранного из группы, состоящей из тетрабутиламмонийфторида (ТВАФ) и тригидрофторида триэтиламина;

(f) выделение из реакционных продуктов стадии (e) соединения, соответствующего формуле XIIIА, или его соли



(g) связывание либо соединения формулы XIII, выделенного со стадии (b), либо соединения формулы XIIIА, полученного на стадии (f), с ароматическим альдегидом формулы XVI



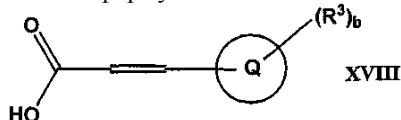
предпочтительно в кислом растворителе или кислой смеси растворителей, более предпочтительно ледяной уксусной кислоте, при повышенной температуре; и

(h) выделение соединения формулы IE, где X представляет собой -NRˣ-Z-, или соли такого соединения.

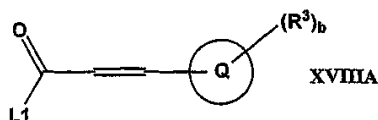
D. Получение соединений формулы IZ или IE, где X представляет собой $-NR^x-Z-$.

Согласно другому варианту данного изобретения предлагается способ получения соединения формулы IZ или формулы IE или его соли, включающий:

(1) превращение карбоновой кислоты формулы XVIII или ее соли

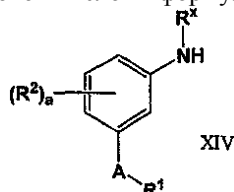


где Q, R³ и b такие, как определены для соединения формулы I, и экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь может находиться либо в (E)-, либо в (Z)-конформации;
в ее производное формулы XVIIIA



где L1 представляет собой удаляемую группу, выбранную из галогена, предпочтительно хлора, и $-OC(=O)(C_1-C_6)$ алкила;

(2) связывание производного карбоновой кислоты формулы XVIIIA с соединением формулы XIV



(3) выделение из реакционных продуктов

(a) соединения формулы IE, если экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь соединения формулы XVIII находится в (E)-конформации либо

(b) соединения формулы IZ, если экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь соединения формулы XVIII находится в (Z)-конформации;

или соли соединения, отвечающего формуле IE или формуле IZ.

IX. Конъюгаты соединений по данному изобретению.

Согласно другому варианту данного изобретения предлагается конъюгат формулы I-L-Ab, где I представляет собой соединение формулы I; Ab представляет собой антитело и -L- представляет собой ординарную связь или связывающую группу, ковалентно связывающую соединение формулы I с указанным антителом.

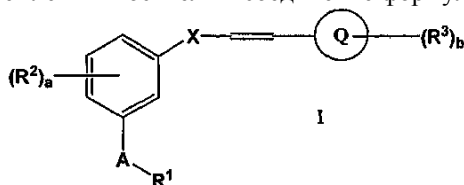
Согласно подвариантам конъюгатов формулы I-L-Ab соединение формулы I, образующее конъюгат, представляет собой соединение согласно формуле IIA, II B, IIIA, IIIB, IVA, IVB, VA, VB, VIA и VIB.

В предпочтительном подварианте вышеупомянутых конъюгатов антитело (Ab) представляет собой моноклональное антитело или моноспецифическое поликлональное антитело.

В более предпочтительных подвариантах вышеуказанных конъюгатов антитело (Ab) представляет собой опухолеспецифическое антитело.

X. Фармацевтические композиции.

Согласно другому варианту данного изобретения предлагаются фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I



где R¹, R², R³, A, X, Q, a и b такие, как описаны выше для соединения формулы I; или соль такого соединения.

Предлагаются также фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по крайней мере один конъюгат формулы I-L-Ab, где I, L и Ab такие, как определены здесь ранее.

XI. Способы лечения.

В соответствии с другим вариантом осуществления данного изобретения предлагается способ лечения индивидуума, страдающего пролиферативным нарушением, в частности раком, включающий введение индивидууму эффективного количества по крайней мере одного соединения формулы I или по крайней мере одного конъюгата формулы I-L-Ab, в отдельности или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

В соответствии с другим вариантом настоящего изобретения предлагается способ индуцирования апоптоза опухолевых клеток у индивидуума, пораженного раком, включающий введение индивидууму эффективного количества по крайней мере одного соединения формулы I или по крайней мере одного конъюгата формулы I-L-Ab либо одного, либо в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

В соответствии с другим вариантом данного изобретения предлагается способ ингибирования роста опухолевых клеток у индивидуума, пораженного раком, включающий введение индивидууму эффективного количества по крайней мере одного соединения формулы I или по крайней мере одного конъюгата формулы I-L-Ab либо одного, либо в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

В соответствии с другим вариантом настоящего изобретения предлагается способ снижения или устранения воздействий ионизирующего излучения на здоровые клетки у индивидуума, который испытал или имеет риск быть подвергнутым воздействию ионизирующего излучения. Этот способ включает введение индивидууму либо до, либо после воздействия на него ионизирующего излучения по крайней мере одного соединения формулы I, одного или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

В соответствии с другим вариантом настоящего изобретения предлагается способ безопасного повышения дозы терапевтического ионизирующего излучения, используемого для лечения рака или другого пролиферативного нарушения, включающий введение эффективного количества по крайней мере одного радиопротектора формулы I, одного или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Не принимая во внимание ни одну из теорий, полагают, что радиопротектор индуцирует (возникновение) в здоровой ткани индивидуума временного устойчивого к ионизирующему излучению фенотипа.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения индивидуума, который испытал или находится в состоянии риска быть подвергнутым радиационному поражению в результате воздействия на него ионизирующего излучения. Этот способ включает введение эффективного количества по крайней мере одного радиопротектора формулы I, одного или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, либо до, либо после того, как индивидуум уже будет иметь излечимое лучевое поражение в результате воздействия на него ионизирующего излучения.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения индивидуума, страдающего пролиферативным нарушением, в частности раком, включающий:

(1) введение индивидууму эффективного количества по крайней мере одного радиопротектора формулы I или по крайней мере одного конъюгата формулы I-L-Ab и

(2) введение эффективного количества терапевтического ионизирующего излучения.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения предлагается способ уменьшения количества злокачественных клеток в костном мозге индивидуума, включающий:

(1) извлечение части костного мозга у индивидуума;

(2) введение эффективного количества по крайней мере одного радиопротектора формулы I в извлеченный костный мозг и

(3) облучение извлеченного костного мозга эффективным количеством (дозой) ионизирующего излучения.

В соответствии с одним подвариантом предлагается вышеупомянутый способ уменьшения злокачественных клеток в костном мозге индивидуума, дополнительно включающий замену извлеченного костного мозга костным мозгом, обработанным облучением.

В соответствии с другим вариантом настоящего изобретения предлагается способ защиты индивидуума от цитотоксических побочных действий введения цитотоксического средства, в частности ингибитора митотической фазы клеточного цикла или ингибитора топоизомераз, включающий введение индивидууму, перед введением цитотоксического средства, эффективного количества по крайней мере одного цитозащитного соединения формулы I; при этом вышеуказанный ингибитор митотической фазы клеточного цикла или ингибитор топоизомераз не является соединением формулы I.

В соответствии с другим подвариантом вышеприведенного варианта предлагается вышеупомянутый способ, где цитотоксическое средство представляет собой ингибитор топоизомеразы.

Ингибиторы топоизомеразы могут быть ингибиторами топоизомеразы I, топоизомеразы II или обоих типов одновременно. Ингибиторы топоизомеразы I включают, но ими не ограничиваясь, адриамицин и этопозид. Ингибиторы топоизомеразы II включают, но ими не ограничиваясь, камптотecin, иринотекан, топотекан и митоксантрон.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения индивидуума, страдающего пролиферативным нарушением, в частности раком, включающий:

(1) введение индивидууму эффективного количества по крайней мере одного цитозащитного соединения формулы I или по крайней мере одного конъюгата формулы I-L-Ab и

(2) введение эффективного количества по крайней мере одного ингибитора митотической фазы клеточного цикла или ингибитора топоизомеразы после введения по крайней мере одного цитозащитного соединения формулы I или по крайней мере одного конъюгата формулы I-L-Ab.

В соответствии с другими вариантами осуществления настоящего изобретения предлагается применение по крайней мере одного соединения формулы I или по крайней мере одного конъюгата формулы I-L-Ab, либо одного, либо как часть фармацевтической композиции, для получения лекарственного средства для

- (a) лечения пролиферативного нарушения у индивидуума, пораженного пролиферативным нарушением;
- (b) ингибирования роста опухолевых клеток у индивидуума, пораженного раком;
- (c) индукции апоптоза опухолевых клеток у индивидуума, пораженного раком;
- (d) лечения индивидуума, который испытал или находится в состоянии риска быть подверженным излечимому лучевому поражению в результате воздействия на него ионизирующего излучения;
- (e) уменьшения или устранения воздействий ионизирующего излучения на здоровые клетки у индивидуума, который испытал или имеет риск быть подверженным воздействию на него ионизирующего излучения;
- (f) безопасного повышения дозы терапевтического ионизирующего излучения, используемого для лечения рака или другого пролиферативного нарушения; или
- (g) защиты индивидуума от цитотоксических побочных действий введения цитотоксического средства.

Краткое описание чертежей

На чертеже фигуры представлена кривая зависимости доза-ответ для соединения (E)-5-((2,4,6-триметокситирилсульфонил)метил)-2-метоксифенола (пример 1) для шести различных раковых клеточных линий.

Подробное описание изобретения

I. Лечение пролиферативных расстройств.

Согласно данному изобретению соединения формулы I и их соли и конъюгаты формулы I-L-Ab, как предполагают, селективно ингибируют пролиферацию раковых клеток и уничтожают различные типы опухолевых клеток, не затрагивая (или затрагивая незначительно) при этом здоровые клетки. Считают, что опухолевые клетки погибают при концентрациях, при которых здоровые клетки не гибнут, но их рост может быть временно подавлен.

A. Лечение рака.

Соединения и конъюгаты по данному изобретению могут вводиться индивидуумам (млекопитающим, включая животных и людей), пораженным раком.

Соединения и конъюгаты по данному изобретению, как предполагают, ингибируют пролиферацию опухолевых клеток, а некоторые соединения или конъюгаты индуцируют некроз клеток. Некроз клеток, как полагают, является результатом индуцирования апоптоза. Соединения и конъюгаты, как предполагают, являются эффективными против широкого круга типов опухолей, включая, но не ограничиваясь ими, овариальный рак; цервикальный рак; рак молочной железы; рак предстательной железы; тестикулярный рак, рак легкого, рак почек; колоректальный рак; рак кожи; рак головного мозга; лейкоз, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфоидный лейкоз и хронический лимфоидный лейкоз.

В частности, раки, которые могут быть лечимы соединениями, конъюгатами, композициями и способами по данному изобретению, включают, но ими не ограничиваются, следующие:

кардиальные раки, включая, например, саркому, например ангиосаркому, фибросаркому, рабдомиосаркому и липосаркому; миксому; рабдомиому; фиброму; липому и тератому;

раки легкого, включая, например, бронхогенную карциному, например плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную карциному, недифференцированную крупноклеточную карциному и аденокарциному; альвеолярную и бронхо-альвеолярную карциному; бронхиальную аденому; саркому; лимфому; хондроматозную гамартому и мезотелиому;

рак желудочно-кишечного тракта, включая, например, раки пищевода, например плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, и лимфому; раки желудка, например карциному, лимфому и лейомиосаркому; раки поджелудочной железы, например проточную аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли и липому; раки тонкой кишки, например аденокарцинома, липома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма и фиброма; раки толстой кишки, например аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома и лейомиома;

раки мочеполовой системы, включая, например, раки почки, например аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефробластома), лимфома и лейкоз; раки мочевого пузыря и уретры, например плоскоклеточная карцинома, переходо-клеточная карцинома и аденокарцинома; раки предстательной железы, например аденокарцинома и саркома; раки яичка, например семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, кишечно-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли и липома;

раки печени, включая, например, гепатому, например гепатоцеллюлярная карцинома; холангиокарциному; гепатобластому; ангиосаркому; гепатоцеллюлярная аденому и гемангиому;

костный рак, включая, например, остеогенную саркому (остеосаркома), фибросаркому, злокачест-

венную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юнига, злокачественную лимфому (ретикулярно-клеточная саркома), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (остеохрящевой экзостаз), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеонид-остеоиду и опухоли гигантских клеток;

раки нервной системы, включая, например, раки черепа, например остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы и деформирующий остоз; раки оболочек мозга, например менингиомы, менингосаркомы и глиоматоз; раки головного мозга, например астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), глиобластомы мультиформные, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы и врожденные опухоли; и раки спинного мозга, например нейрофибромы, менингиомы, глиомы и саркомы;

гинекологические раки, включая, например, раки матки, например эндометриальная карцинома; раки шейки, например цервикальная карцинома и предопухолевая цервикальная дисплазия; раки яичников, например овариальная карцинома, включая серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному, гранулезно-тека-клеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли, дисгерминому и злокачественную тератому; раки вульвы, например плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома и меланома; раки влагалища, например светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома и эмбриональная рабдомиосаркома; и раки маточной (фаллопиевой) трубы, например карцинома;

раки кроветворной системы, включая, например, раки крови, например острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные болезни, множественная миелома и миелодиспластический синдром, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома) и макроглобулинемия Вальденстрема;

раки кожи, включая, например, злокачественную меланому, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, диспластические невоидные опухоли, липому, ангиому, дерматофиброму, келоиды, псориаз; и

раки надпочечника, включая, например, нейробластому.

Раки могут быть твердыми опухолями, которые могут или не могут быть метастатическими. Кроме того, раки могут встречаться в форме лейкоза и виде диффузной ткани. Таким образом, термин "опухолевая клетка", предусматриваемый здесь, включает клетку, пораженную любым одним из вышеупомянутых идентифицированных нарушений.

Согласно одному варианту способов лечения, предлагаемых изобретением, пролиферативным нарушением, которое подвергается лечению, является гепатома. Согласно другому варианту способов лечения, предлагаемых изобретением, пролиферативным нарушением, которое подвергается лечению, является рак молочной железы.

В. Лечение нераковых пролиферативных нарушений.

Соединения и конъюгаты по данному изобретению, как предполагают, также являются полезными для лечения нераковых пролиферативных нарушений, т.е. пролиферативных нарушений, которые характеризуются доброкачественными признаками. Такие нарушения могут быть также известны как "цитопролиферативные" или "гиперпролиферативные" в том смысле, что клетки продуцируются организмом с атипично повышенной скоростью. Нераковые пролиферативные нарушения, которые, как полагают, могут быть лечимы соединениями и конъюгатами по данному изобретению, включают, например, гемангиоматоз у новорожденного, вторичный прогрессирующий множественный склероз, атеросклероз, хроническую прогрессирующую миелодегенеративную болезнь, нейрофиброматоз, ганглионейрофиброматоз, образование келоида, болезнь Педжета, фиброзно-кистозную болезнь молочной железы, маточные фиброиды, фиброз Пейрони и Дупутрена, повторный стеноз, доброкачественную пролиферативную болезнь молочной железы, доброкачественную гиперплазию простаты, связанное с X-хромосомой лимфопролиферативное нарушение (болезнь Дунканов), посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), дегенерацию желтого пятна, и ретинопатии, такие как диабетическая ретинопатия и пролиферативная витреоретинопатия (PVR).

Другие нераковые пролиферативные нарушения, которые, как предполагают, могут быть лечимы соединениями и конъюгатами по изобретению, включают присутствие предраковых лимфопролиферативных клеток, ассоциируемое с повышенным риском развития злокачественного нарушения. Многие нераковые лимфопролиферативные нарушения связаны с латентными вирусными инфекциями, такими как вирус Эпштейна-Барр (EBV) и гепатит С. Эти нарушения часто начинаются как доброкачественная патология и затем прогрессируют в лимфоидную неоплазию как функция времени.

Лечение опухолевых клеток соединениями и конъюгатами по данному изобретению, как предполагают, ведет к подавлению пролиферации клеток и индуцированию апоптотического некроза клеток.

II. Противолучевое лечение.

Соединения формулы I, как предполагают, также защищают здоровые клетки и ткани от последствий острого и хронического воздействия ионизирующего излучения.

Индивидуумы могут быть подвергнуты ионизирующему излучению, когда их подвергают терапевтическому облучению в случае лечения пролиферативных нарушений. Предполагают, что указанные соединения являются эффективными для защиты здоровых клеток во время терапевтического облучения

анормальных тканей. Также считают, что указанные соединения являются полезными для защиты здоровых клеток во время лечения облучением в случае лейкоза, особенно для очистки злокачественных клеток из аутотрансплантатов костного мозга с помощью ионизирующего излучения.

В соответствии с данным изобретением терапевтическое ионизирующее излучение может быть использовано для лечения индивидуума по любой программе и в любой дозе, соответствующей предписанному курсу лечения, поскольку радиопротектор в соответствии с изобретением вводят до облучения. Курс лечения отличается от индивидуума к индивидууму, и специалисты в данной области могут без труда подобрать соответствующую дозу и программу терапевтического облучения в каждой данной клинической ситуации.

III. Химиозащитное лечение.

Кроме того, соединения формулы I, как считают, защищают здоровые клетки и ткани от последствий воздействия на них ингибиторов митотической фазы клеточного цикла и ингибиторов топоизомеразы.

Ингибиторы митотической фазы клеточного цикла включают, но не ограничиваются ими, алкалоиды барвинка, например винкристин и винбластин, особенно винкристин; эстрамустин; таксаны, например паклитаксел и аналоги паклитаксела, особенно паклитаксел; макролиды природного происхождения, например ризоксин, майтанзин, ансамитоцин Р-3, фомопсин А, доластатин 10 и галихрондин В; колхицин и производные колхицина.

Паклитаксел представляет собой противомитотическое лекарственное средство, которое использовали на начальной стадии лечения рака яичника, молочной железы и легкого с умеренным успехом. Винкристин является общепринятым противомитотическим лекарственным средством, широко используемым для лечения рака молочной железы, лимфомы Ходжкина и детских раков.

Ингибиторы топоизомеразы включают соединения, которые ингибируют топоизомеразу I, соединения, которые ингибируют топоизомеразу II, и соединения, которые ингибируют как топоизомеразу I, так и топоизомеразу II.

Ингибиторы топоизомеразы I включают, например, адриамицин, этопозид, β -лапахон (Calbiochem № 428022), AG-555 (Calbiochem № 112270), 10-гидроксикамптотecin (Calbiochem № 390238), AG-1387 (Calbiochem № 658520), ребеккамицин (Calbiochem № 553700), ногаламицин (Calbiochem № 488200) и топотекан (Calbiochem № 614800).

Ингибиторы топоизомеразы II включают, например, камптотecin, иринотекан и топотекан, амсарин (Calbiochem № 171350), ауринтрикарбоновую кислоту (Calbiochem № 189400), брунеомицин (Calbiochem № 571120), эллиптицин (Calbiochem № 324688), эпирубицин (Calbiochem № 324905), этопозид (Calbiochem № 341205), генистеин (Calbiochem № 345834) и мербарон (Calbiochem № 445800).

Ингибиторы как топоизомеразы I, так и топоизомеразы II включают, например, акларубицин (Calbiochem № 112270), конгоцидин (Calbiochem № 480676), дауномицин (Calbiochem № 251800), эллаговую кислоту (Calbiochem № 324683) и сурамин (Calbiochem № 574625).

Соединения по данному изобретению, как считают, не только защищают здоровые клетки, но также являются операционно цитотоксическими для опухолевых клеток. У здоровых клеток цитозащитные соединения по данному изобретению, как считают, индуцируют обратимое состояние покоя, делая их тем самым относительно невосприимчивыми к цитотоксическому действию ингибиторов митотической фазы клеточного цикла и ингибиторов топоизомеразы.

IV. Соединения формулы I.

A. Замещение в кольце.

Картина замещения водородов фенильного кольца и ароматического кольца Q соединения формулы I может включать любую картину замещения, поскольку функциональность $-A-R^1$ расположена в 3-положении фенильного кольца относительно $-X-$. Например, когда кольцо Q представляет собой фенил, тризамещение на Q может включать замещение в положениях 2, 3 и 4, положениях 2, 4 и 5, положениях 3, 4 и 5, положениях 2, 5 и 6 или положениях 2, 4 и 6. Дизамещение фенила Q может включать замещение, например, в положениях 2 и 3, положениях 2 и 4, положениях 2 и 5, положениях 2 и 6, положениях 3 и 4, положениях 3 и 5 или положениях 3 и 6.

Картина замещения на 5-членном гетероарильном кольце Q должна определяться числом гетероатомов, содержащихся в гетероароматическом кольце и точкой присоединения гетероарильного кольца. Замещение на 5-членном гетероароматическом кольце, содержащем один гетероатом, где гетероарильное кольцо присоединено через 2-положение, служит иллюстрацией возможного разнообразия картин замещения. Замещение на вышеупомянутом 5-членном гетероарильном кольце Q может быть, например, в 3, 4 или 5 положении в случае монозамещения и 3 и 4, 3 и 5, или 4 и 5 положениях в случае дизамещения.

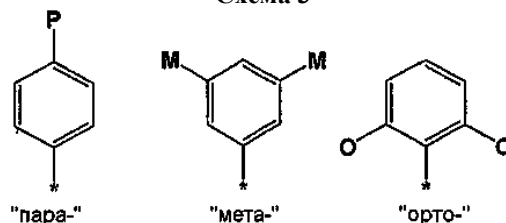
Когда b равно 1 в формуле I, R^3 предпочтительно расположен в орто- или пара-положении. Когда b равно 2, заместители R^3 предпочтительно расположены в орто- и пара-положениях или в обоих орто-положениях. Когда b равно 3, заместители R^3 предпочтительно расположены в пара- и по крайней мере одном орто-положении, более предпочтительно в пара- и в обоих орто-положениях.

Когда a равно 1 в формуле I, R^2 предпочтительно расположен в пара- относительно $-X$ или пара- относительно $-A-R$; более предпочтительно в пара- относительно $-X$. Когда a равно 2 или 3, заместители R^2 предпочтительно расположены в пара-положении относительно $-X$ и пара-положении относительно

-A-R¹.

Термины "пара-", "мета-" и "орто-", положения замещения на кольце, также обозначают, используя систему нумерации. Однако системы нумерации часто не согласованы между различными циклическими системами. В 6-членных ароматических системах пространственные расположения определяются, как описано выше, с помощью обычной номенклатуры, а именно "пара-" для 1,4-замещения, "мета-" для 1,3-замещения и "орто-" для 1,2-замещения, как показано ниже на схеме 3.

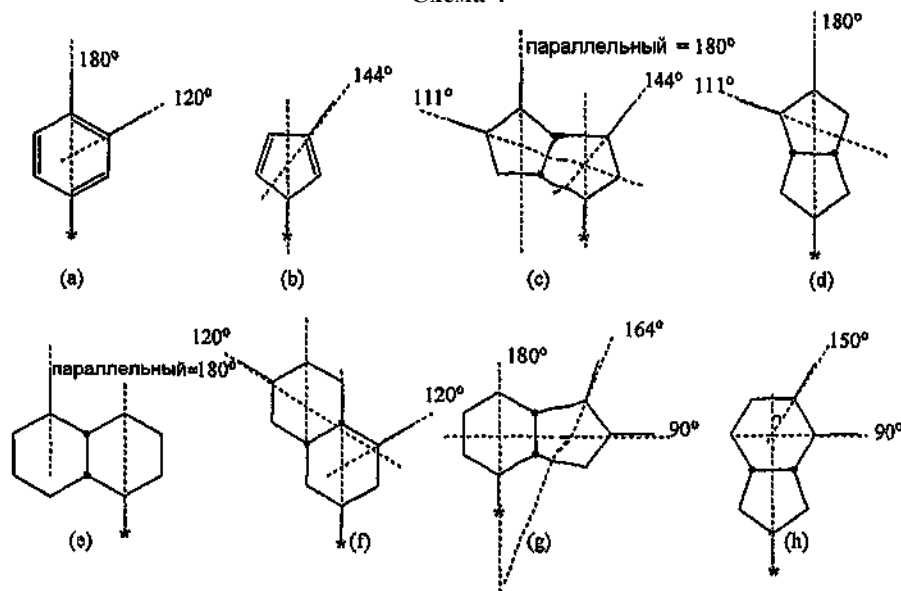
Схема 3



Поскольку ароматические кольца, по существу, являются планарными, орто-, мета- и пара-обозначения, по существу, определяют геометрические положения на 6-членном кольце, которые коррелируют геометрически с плоскими углами. Таким образом, ортозаместитель образует плоский угол 60° с ссылочным заместителем, по отношению к которому он упомянут как находящийся в орто-положении. Аналогично, метазаместитель определяет плоский угол 120° и паразаместитель определяет плоский угол 180°.

Обозначение конфигураций заместителя, используя терминологию орто-, мета- и пара-, как углы 60, 120 и 180°, описано для 6-членных моноциклов. Не существует заместителя на 5-членном ароматическом кольце или бициклической структуре, который образует угол 60, 120 или 180°. Однако определение плоского угла или диапазона плоских углов между двумя заместителями является условным обозначением, которое легко передает конкретную картину замещения, которая не зависит от природы вовлеченного конкретного кольца. Паразаместитель в 6-членном ароматическом кольце близко аппроксимирован в других планарных моно- или бициклических структурах любым заместителем, который, со ссылочным заместителем, образует плоский угол от около 144 до около 180°. Аналогично, метазаместитель в 6-членном ароматическом кольце близко аппроксимирован в других планарных моно- или бициклических структурах любым заместителем, который, с ссылочным заместителем, образует плоский угол от около 90 до около 144°. Некоторые примеры картин замещения, которые могли быть переданы таким способом, изображены на схеме 4.

Схема 4



В некоторых случаях истинный угол не образуется между заместителем и ссылочным заместителем. Одним примером этого является нафталиновая система, замещенная в 1- и 5-положениях, как показано в вышеприведенной структуре (e). В структуре (e) не существует геометрического пересечения между линиями, определяемыми связями 1- и 5-положений. Однако разумно считать, что эти "параллельные" связи определяют угол 180° и поэтому аппроксимируют пара-расположение 6-членного планарного кольца.

Таким образом, для вышеописанных предпочтений, касающихся положений заместителей R² и R³, предпочтение паразамещения соответствует заместителям, которые образуют плоский угол от около 144 до около 180° или связи которых параллельны, как в структуре (e) схемы 4. Аналогично, предпочтения

метазамещения соответствуют заместителям, которые образуют плоский угол от около 90 до около 144°. Предпочтения ортозамещения всегда относятся к заместителю в положении, близлежащем к положению, используемому в качестве ссылочного положения.

В. Е-/Z-Изомерия в соединениях по данному изобретению.

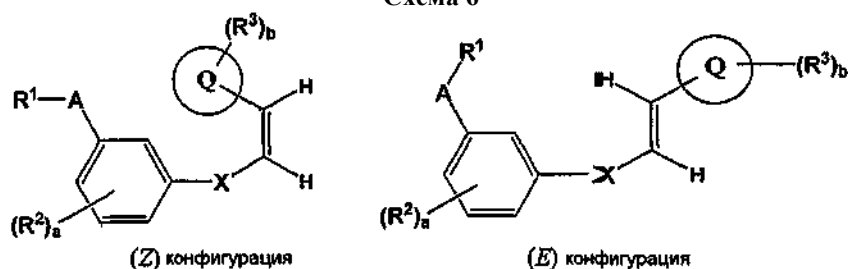
Соединения формулы I характеризуются изомерией, являющейся следствием наличия экзоциклической углерод-углеродной двойной связи. Эту изомерию обычно называют "цис-транс-изомерией", однако для этого типа изомеризации общепринятым условным обозначением являются E- и Z-символы. Соединения называют в соответствии с методом Кана-Ингольда-Прелога, описанном в публикации "The IUPAC 1974 Recommendations, раздел E: Stereochemistry, in Nomenclature of Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 4th ed., 1992, p. 127-138, содержание которой включено в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки. Согласно этому методу месторасположение четырех групп-заместителей относительно двойной связи подчиняется ряду правил. В таком случае изомер, который имеет две группы-заместители с более высоким уровнем старшинства по одну сторону двойной связи, обозначают Z (для немецкого слова "zusammen", которое означает вместе). Другой изомер, в котором две группы с более высоким уровнем старшинства находятся по разные стороны от двойной связи, обозначают E (для немецкого слова "entgegen", которое означает "противоположный"). Таким образом, если четыре группы-заместители у углерод-углеродной двойной связи классифицированы таким образом, что A имеет наименьший ранг и D имеет наибольший ранг, т.е. когда ряд расположения заместителей по уровню старшинства имеет вид $A > B > C > D$, то изомеры могут быть именованы, как это представлено на схеме 5.

Схема 5



Если не оговорено иначе, то обе конфигурации, изображенные ниже на схеме 6, и их смеси входят в объем соединений формулы I.

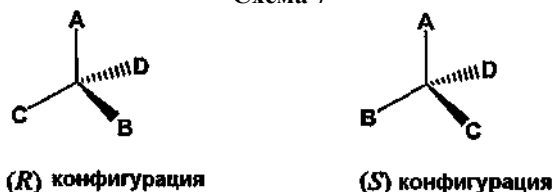
Схема 6



С. Оптическая изомерия.

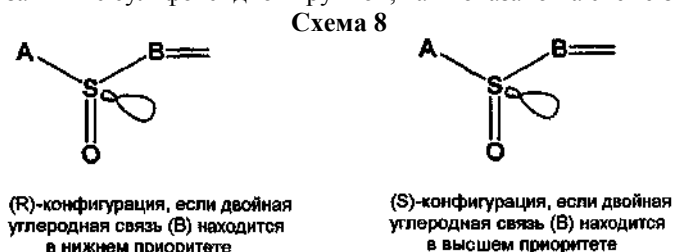
Настоящее изобретение относится также к изолированным оптическим изомерам соединений формулы I. Изомеры, являющиеся следствием наличия хирального центра, включают пару несовместимых изомеров, которые называют "энантиомерами". Отдельные энантиомеры чистого соединения являются оптически активными, т.е. они способны вращать плоскость плоскополяризованного света. Отдельные энантиомеры обозначают в соответствии с методом Кана-Ингольда-Прелога. См. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Ed., (1992), p. 109. Как только будет определен порядок старшинства четырех групп-заместителей, молекула ориентируется таким образом, что младший заместитель располагается в направлении от наблюдателя. В таком случае, если убывающий порядок старшинства других групп-заместителей расположен в направлении по часовой стрелке, то молекулу обозначают {R} и если убывающий порядок старшинства других групп расположен в направлении против часовой стрелки, то молекулу обозначают (S). В примере на схеме 7 ряд расположения заместителей согласно методу Кана-Ингольда-Прелога имеет вид $A > B > C > D$. Младший атом, D, ориентирован в направлении от наблюдателя.

Схема 7

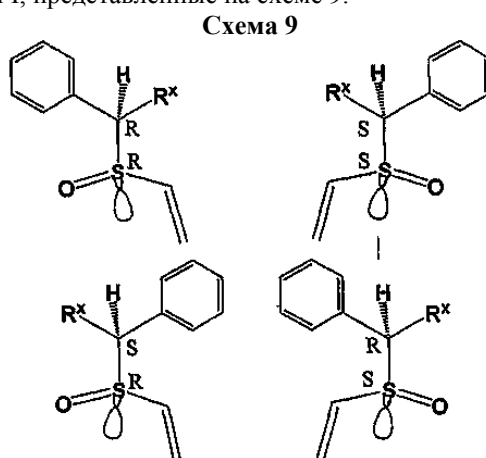


Сульфоксиды формулы I (например, сульфоксиды формул IIb, IIb, IVb, Vb и VIb) имеют по крайней мере один хиральный центр, который представляет собой атом серы сульфоксида. Кроме того, для соединений формулы I, где X представляет собой $C^*H(R^x)SO_2-$ или $-C^*H(R^x)SO-$ и R^x является другим, чем водород, атом углерода (C^*), к которому присоединен R^x , представляет собой хиральный центр.

Для хирального центра сульфоксида, присутствующего в соединениях по данному изобретению (соединения формулы I, где Y представляет собой $-S(=O)-$), находятся атомы с наименьшим приоритетом (незаполненная орбиталь) и атомы с наибольшим приоритетом (кислород сульфоксида). Таким образом, абсолютная конфигурация соединений по данному изобретению зависит от порядка старшинства двух углеродных атомов, связанных с сульфоксидной группой, как показано на схеме 8.



Некоторые соединения формулы I могут иметь более чем один хиральный центр, например, когда X представляет собой $-C^*H(R^x)SO_2-$ или $-C^*H(R^x)SO-$ и R^x является другим, чем $-H$. Если соединение имеет более чем один хиральный центр, то имеет место диастереомерная изомерия, которую иллюстрируют усеченные структуры формулы I, представленные на схеме 9.



Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает диастереомеры, а также их рацемические смеси и разделенные, диастереомерно и энантиомерно, их чистые формы и соли. Диастереомерные пары могут быть разделены известными способами разделения, включая обычную хроматографию и хроматографию с обращенной фазой, и кристаллизацию.

Изолированные оптические изомеры могут быть выделены из рацемических смесей общеизвестными способами хирального разделения. В соответствии с одним таким способом рацемическую смесь соединения, имеющего структуру формулы I, или его хиральное промежуточное соединение разделяют на чистые оптические изомеры с чистотой 99 мас.% с помощью ВЭЖХ, используя подходящую хиральную колонку, такую как представитель ряда DAICEL CHIRALPAK семейства колонок (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan). Колонку эксплуатируют в соответствии с инструкциями производителя.

V. Получение соединений по данному изобретению.

Соединения формулы I могут быть получены способами синтетической органической химии, выбор которых определяется способностью специалиста-химика средней квалификации.

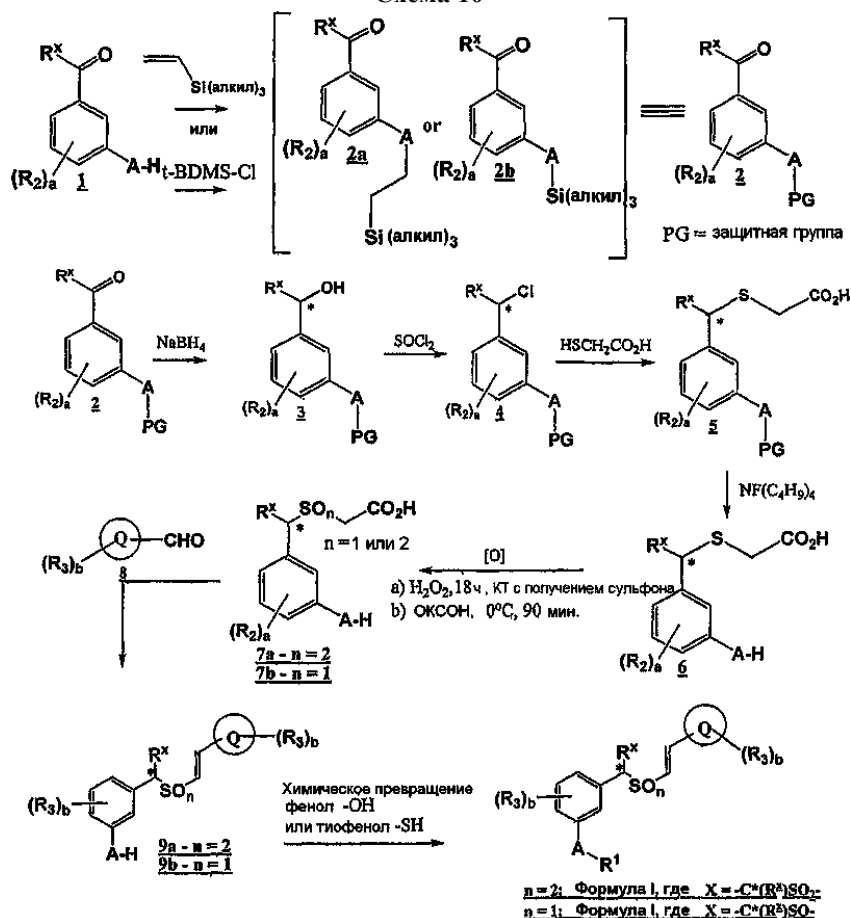
Соединения формулы I, где экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (E)-конфигурации и где экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (Z)-конфигурации, предпочтительно получают способами, которые являются селективными относительно получения (E)- или (Z)-олефинов соответственно.

A. Получение α,β -ненасыщенных сульфоксидов и сульфонов формулы I.

(i) Получение соединений формулы IE.

Одно предпочтительное получение (E)-соединений формулы I, где X представляет собой $-C^*H(R^x)SO-$ или $-C^*H(R^x)SO_2-$, заключается в конденсации согласно Кневенагелю Q-альдегидов 8 с замещенными фенил- $(CHR^x)_n$ -сульфинилуксусными кислотами 7b или замещенными фенил- $(CHR^x)_n$ -сульфонилуксусными кислотами 7a соответственно в соответствии с нижеприведенной схемой 10, где R^1 , R^2 , R^3 , R^x , A, Q, a, b, n и * такие, как определены здесь для соединений формулы I.

Схема 10



Путь синтеза, иллюстрируемый схемой 10, служит для получения соединений формул 9a и 9b, которые являются, сами, соединениями формулы I. Кроме того, соединения формул 9a и 9b служат в качестве перспективных промежуточных соединений, которые могут быть в дальнейшем подвергнуты превращению с получением дополнительных новых соединений формулы I путем реакции получения производного 3-гидрокси или 3-меркапточасти.

В соответствии со схемой 10 сначала исходный фенол или тиофенол 1 подвергают превращению с получением его производного с целью защиты фенольной или тиофенольной части. Фенольные и тиофенольные соединения, 1, подвергают взаимодействию с триалкилсилангалогенидом, предпочтительно трет-бутилдиметилсиланхлоридом (t-BDMS-Cl), или с винилтриалкилсиланом, предпочтительно винил-трет-бутилдиметилсиланом или винилтриметилсиланом, получая соответствующий защищенный триалкилсиланэтильной группой фенол или тиофенол, 2.

Защищенное соединение, 2, подвергают обработке восстановителем, способным восстановить кетон или альдегид в соответствующий спирт. Подходящие восстановители включают гидридсодержащие восстановители, например NaBH_4 и NaBH_3CN . Предпочтительно реакцию осуществляют в растворителе, например тетрагидрофуране (THF). Восстановление дает производное бензильного спирта, 3.

Бензильный спирт, 3, подвергают взаимодействию с галогенирующим агентом, например тионилхлоридом, с получением производного бензилгалогенида, 4.

В соответствии со схемой 10 соединение бензилмеркаптоуксусной кислоты 5 получают взаимодействием меркаптоуксусной кислоты (или ее соли) с 4, где R^2 , R^x и а такие, как определены здесь для формулы I, и L представляет собой удаляемую группу. Подходящие соли меркаптоуксусной кислоты включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия. Подходящие удаляемые группы для 4 включают, например, галоген, тозил, нозил, трифил или мезил. Реакцию предпочтительно осуществляют в полярном растворителе, более предпочтительно $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкиловом спирте, например метаноле. Реакцию предпочтительно осуществляют при комнатной температуре или выше, более предпочтительно выше чем 50°C , наиболее предпочтительно при температуре кипения растворителя.

Затем с соединения бензилмеркаптоуксусной кислоты 5 снимают защиту, удаляя защитную группу тиофенола или фенола, PG, получая 3-гидрокси или 3-меркаптобензилмеркаптоуксусную кислоту, 6. Подходящие реагенты для снятия защиты включают TBAF и тригидрофторид триэтиламина.

Затем незащищенное соединение 6 окисляют подходящим окислителем, получая соответствующее соединение сульфинулуксусной кислоты 7b или соединения сульфонулуксусной кислоты 7a. Подходящим окислителем является любой оксидант, способный селективно окислить сульфид в сульфоксид (на-

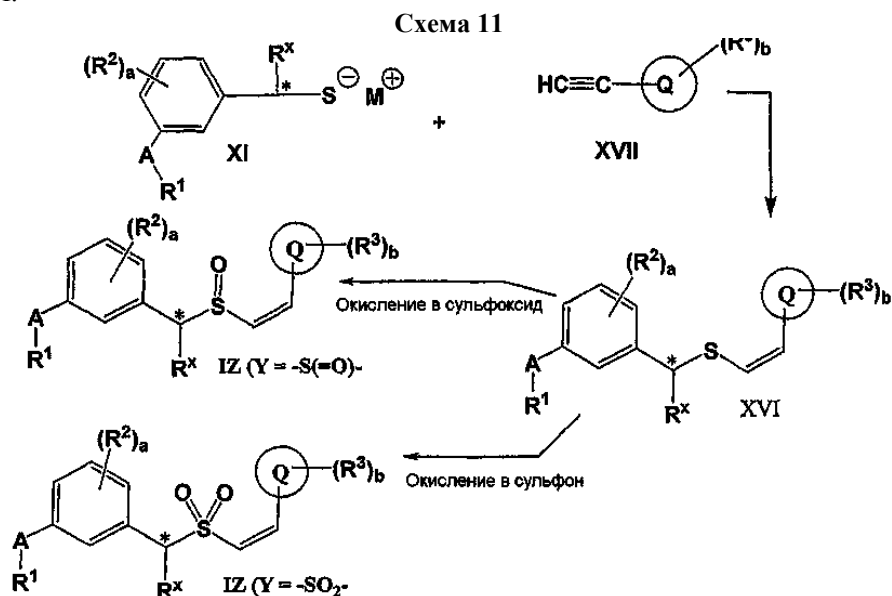
пример, 7a) или способный селективно окислить сульфид в сульфон (например, 7b). Примеры включают 3-хлорпербензойную кислоту (MCPBA) (Aldrich 27, 303-1) и пероксимоносульфат калия (Aldrich 22, 803-6). Окисление с получением сульфоксида 7b предпочтительно проводят при низкой температуре, предпочтительно от -40 до 0°C. Окисление с получением сульфона 7a предпочтительно проводят при комнатной температуре или более высокой, более предпочтительно от 30 до 50°C. Реакцию предпочтительно осуществляют в подходящем растворителе. Подходящими растворителями предпочтительно являются неполярные органические растворители, более предпочтительно галогенированные растворители, например дихлорметан (DCM).

Конденсация сульфоксида 7b или сульфона 7a с Q-альдегидами 8 с помощью реакции Кневенагеля в присутствии бензиламина и ледяной уксусной кислоты дает требуемый (E)- α,β -ненасыщенный сульфоксид 9b или (E)- α,β -ненасыщенный сульфон 9a соответственно.

Соединения 9b или 9a представляют собой соединения формулы I, где R¹ представляет собой -H. Соединения 9b и 9a могут быть в дальнейшем подвергнуты превращению с получением дополнительных соединений формулы I, описанных в настоящем описании.

(ii) Получение соединений формулы IZ.

Одно предпочтительное получение соединений формулы IZ, где X представляет собой -C*H(R^x)SO- или -C*H(R^x)SO₂-, заключается в окислении соответствующего соединения сульфида либо в сульфоксид либо в сульфон. Q-Ацетилены 10 подвергают взаимодействию с анионами бензилмеркаптанов 11 в соответствии с нижеприведенной схемой 11, где R¹, R², R³, R^x, A, Q, a, b, n и * такие, как определены здесь для формулы I.



Согласно схеме 11 α,β -ненасыщенные сульфоксиды и α,β -ненасыщенные сульфоны формулы IZ предпочтительно получают нуклеофильным присоединением соответствующей соли тиола формулы XI к необязательно замещенному арил- или гетероарилацетилену формулы XVII. В соединении формулы XVII R¹, R², R³, R^x, Q, a и b такие, как определены для соединений формулы I, A представляет собой -S- и M⁺ представляет собой противоион, предпочтительно щелочной металл, например литий или калий, щелочно-земельный металл, например кальций или магний, или переходный металл, например цинк или медь. Синтез, представленный схемой 11, аналогичен способу, описанному Reddy et al., Sulfur Letters 13:83-90 (1991), для получения (Z)-стирилбензилоксидов. Содержание публикации Reddy et al. включено в настоящее описание в виде ссылки.

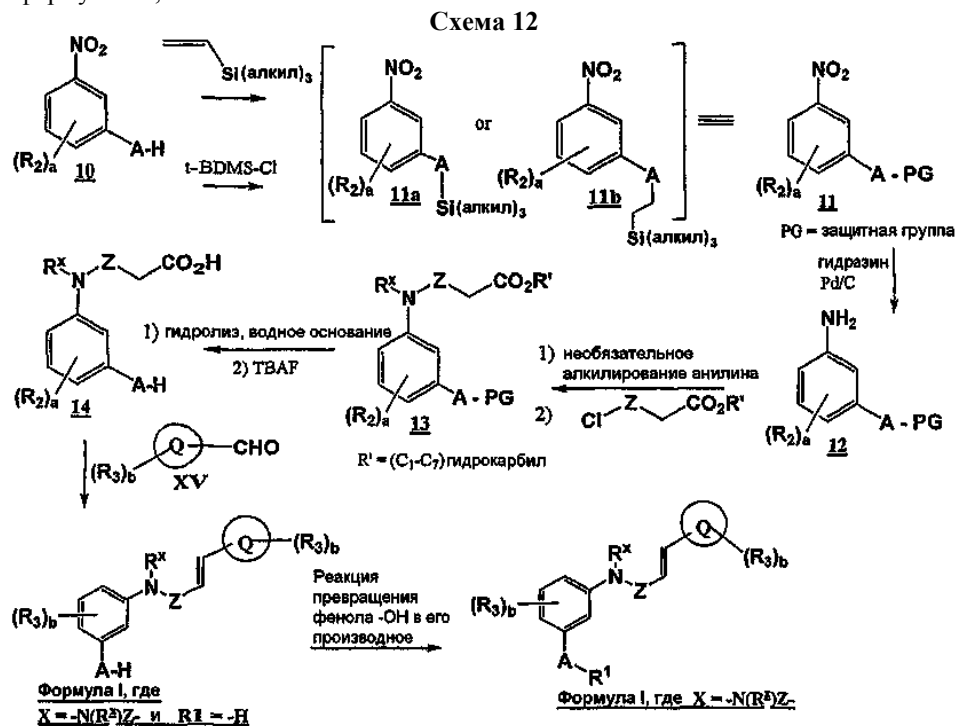
Затем сульфидное промежуточное соединение XVI окисляют подходящим окислителем. Подходящим окислителем является окислитель, способный окислить сульфид в сульфоксид формулы IZ. Подходящими окислителями для реакции с получением сульфоксидных или сульфоновых соединений формулы IZ включают метахлорпероксибензойную кислоту (MCPBA) и пероксимоносульфат калия. Окисление с получением сульфоксида формулы IZ предпочтительно осуществляют при низкой температуре, предпочтительно от -40 до 0°C. Окисление с получением сульфона формулы IZ предпочтительно проводят при комнатной температуре или более высокой, более предпочтительно от 30 до 50°C. Поскольку сульфоксид представляет собой промежуточное состояние окисления сульфида в сульфон, реакция окисления с получением сульфоксида должна быть контролируема и прервана до дальнейшего окисления в сульфон. Аналогично, для окисления в сульфон реакцию следует контролировать, подтверждая расход как всего количества сульфида формулы XVI, так и исчезновение промежуточного сульфоксида формулы IZ. Реакцию проводят в подходящем растворителе. Подходящими растворителями предпочтительно являются неполярные органические растворители, более предпочтительно галогенирован-

ные растворители, например дихлорметан (DCM).

В. Получение α,β -ненасыщенных сульфонамидов и арилпропенамидов формулы I.

(i) Получение соединений формулы IE.

Одно предпочтительное получение соединений формулы IE, где X представляет собой $-NR^x C(=O)-$ или $-NR^x SO_2-$, заключается во взаимодействии, соответственно, замещенного соединения анилина с получением либо сульфонамидного, либо арилпропенамидного соединения, представленного формулой XIX. Затем соединение формулы XIX гидролизуют, снимают с него защиту и подвергают взаимодействию с арил- или гетероарилальдегидом формулы XV, получая сульфонамидное или арилпропенамидное соединение формулы IE, как показано на схеме 12.



В соответствии со схемой 12 сначала исходный 3-нитрофенол или 3-нитротииофенол, 10, подвергают превращению в его производное с целью осуществления защиты фенольной или тииофенольной части. Соединения фенола и тииофенола, 10, подвергают взаимодействию с триалкилсилилгалогенидом, предпочтительно трет-бутилдиметилсилилхлоридом (t-BDMS-Cl), или с винилтриалкилсианом, предпочтительно винил-трет-бутилдиметилсианом или винилтриметилсианом, получая соответствующее замещенное триалкилсилилэтильной группой соединение, 11b.

Защищенное соединение, 11, обрабатывают восстановителем, способным восстановить ароматическую нитрогруппу в соответствующую ароматическую аминогруппу. Подходящие средства включают катализируемые благородным металлом восстановители, например гидразин и металл-палладий. Предпочтительно реакцию осуществляют в растворителе, например THF или низший спирт, такой как, например, метанол или этанол. Восстановление дает производное анилина, 12.

Производное анилина, 12, необязательно алкилируют, получая промежуточное соединение, имеющее заместитель $-R^x$ при азоте анилина. Подходящие операции алкилирования анилинового азота, включают (а) алкилирование алкильной частью, имеющей удаляемую группу, например алкилгалогенид или алкилмезилат; и (б) восстановительное аминирование, т.е. реакцию с альдегидом или кетоном в присутствии восстановителя, способного селективно восстанавливать имин, полученный реакцией альдегида или кетона с анилином. Под термином "селективное восстановление" подразумевается, что подходящий восстановитель, в условиях реакции, будет восстанавливать скорее иминное промежуточное соединение, чем исходный альдегид. Подходящие восстановители включают, например, $NaBH_3CN$ и триацетоксиборгидрид натрия.

Альтернативно, реакция восстановительного аминирования может быть осуществлена непосредственно на ароматическом нитросоединении 11, когда нитрогруппу восстанавливают и алкилируют способом с использованием одного резервуара.

Затем необязательно алкилированный анилин подвергают взаимодействию с соединением формулы XII, где удаляемой группой предпочтительно является хлор. Конкретные соединения формулы XII включают этилмалонилхлорид (чтобы получить соединение формулы 13, где Z представляет собой $-C(O)-$) и этил-2-хлорсульфонилацетат (чтобы получить соединение формулы 13, где Z представляет собой $-SO_2-$).

Согласно схеме 12 соединение сложного эфира карбоновой кислоты 13 гидролизуют с получением соответствующего соединения карбоновой кислоты. Гидролиз предпочтительно осуществляют в щелоч-

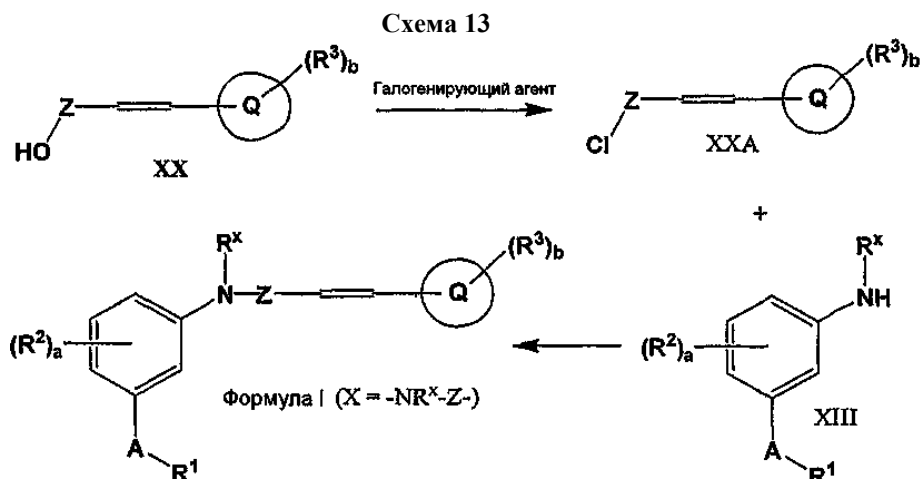
ных условиях. Подходящие основания включают LiOH, NaOH и KOH. Гидролиз предпочтительно проводят в водном растворителе, которым может быть вода или смесь воды и смешивающегося с водой органического растворителя, такого как метанол, этанол, THF или их смеси.

С соединения 13 также снимают защиту, удаляя защитную группу тиофенола или фенола, PG, с получением 3-гидроксид- или 3-меркаптосоединения 14. Подходящие реагенты для снятия защиты включают TBAF и тригидрофторид триэтиламина.

Затем незащищенное соединение карбоновой кислоты 14 подвергают взаимодействию с подходящим арил- или гетероарилальдегидом в присутствии амина, предпочтительно пиперидина, получая соединение формулы I, где R^1 представляет собой -H и X представляет собой $-NR^XZ-$. Реакцию предпочтительно осуществляют в органическом растворителе, который образует азеотроп с водой. Такие растворители включают, например, бензол, толуол и DCM. Реакцию предпочтительно проводят с использованием некоторого средства для удаления воды, поскольку она образуется в ходе реакции. Подходящие средства для удаления воды включают использование ловушки Дина-Старка или использование водопоглощающего средства, такого как молекулярные сита. Соединение, где R^1 представляет собой -H, может быть впоследствии подвергнуто превращению с получением дополнительных соединений формулы I, описанных здесь.

(ii) Получение α,β -ненасыщенных сульфонамидов и пропенамидов формулы IZ.

Соединения формулы IZ, где X представляет собой $-NR^XC(=O)-$ или $-NR^XSO_2-$, могут быть получены способом Reddy et al., WO 03/072063, содержание которой входит в настоящее описание в виде ссылки. Синтез включает взаимодействие соответственно замещенного анилина с соединением формулы XXA, где экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (Z)-конформации, с получением либо сульфонамидного, либо арилпропенамидного соединения формулы IZ. Этот же способ может быть использован для получения соединений формулы IE, когда экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь промежуточного соединения формулы XXA находится в (E)-конформации. Синтез представлен на схеме 13.



В соответствии со схемой 13 промежуточный (E)- или (Z)-ароматический акрилоилгалогенид XXA или α,β -ненасыщенный сульфонилгалогенид XXA может быть получен из соответствующей ароматической акриловой кислоты XX или α,β -ненасыщенной сульфоновой кислоты XX. Чтобы сделать это, сульфоновую кислоту XX подвергают взаимодействию с галогенирующим агентом, таким как, например, тионилхлорид или пентахлорид фосфора, с получением промежуточного соединения XXA.

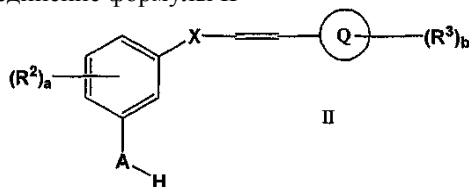
Ароматический амин формулы XII подвергают взаимодействию с XXA. Реакцию предпочтительно осуществляют в присутствии акцептора кислоты. Подходящие акцепторы кислоты включают, например, третичные амины, такие как TEA, DIPEA, пиридин или лутидин; неорганические основания, такие как карбонат натрия или карбонат калия, или основания на твердом носителе, как, например, N,N-диизопропилэтиламинотетраметилполистирол (PS-DIPEA). Реакцию предпочтительно осуществляют в органическом растворителе, таком как THF, толуол или DCM.

Если R^1 представляет собой защитную группу тиофенола или фенола, такую как, например, триалкилсилильную или триалкилсилилэтильную группу, то с продукта можно необязательно снимать защиту и подвергать превращению, чтобы получить дополнительные соединения формулы I.

С. Получение соединений формулы I превращением соединений фенола или тиофенола формулы II.

Соединения формулы II подвергают превращению взаимодействием 3-гидрокси или 3-меркапто части соединения формулы I, где R^1 представляет собой -H, с различными реагентами с получением различных соединений формулы I.

В соответствии с этим согласно другому варианту данного изобретения предлагается способ получения соединения формулы I или его соли путем превращения 3-гидрокси или 3-меркапто части соединения, такого как, например, соединение формулы II



включающий взаимодействие соединения формулы II или его соли с электрофильным соединением формулы XXI



где R^1 такой, как определен для соединений формулы I, при условии, что R^1 не является -H; и

L включает удаляемую группу, такую, что реагент XXI может взаимодействовать с фенольной или тиофенольной группой соединения формулы II, тем самым получая производное тиофенольной или фенольной группы и получая соединение формулы I, где R^1 другой, чем -H.

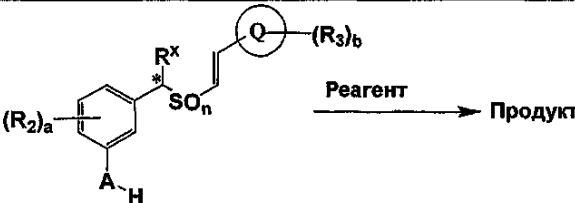
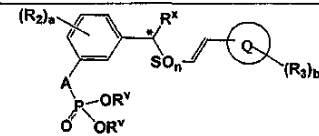
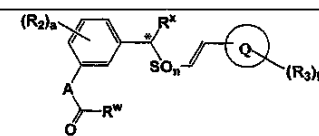
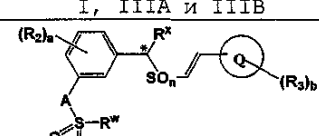
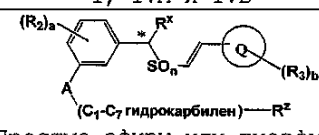
Соединения формулы XXI включают, например:

- (a) соединения, где R^1 представляет собой алкил, функционизированный удаляемой группой L;
- (b) соединения, где R^1 представляет собой арил или гетероарил, функционизированный удаляемой группой L, где L является другим, чем ацил;
- (c) соединения, где R^1 представляет собой карбоновую кислоту, которая активирована удаляемой группой L;
- (d) соединения, где R^1 представляет собой сульфоновую кислоту, которая активирована удаляемой группой L;
- (e) соединения, где R^1 представляет собой карбаминовую кислоту, которая активирована удаляемой группой L;
- (f) соединения, где R^1 представляет собой триалкилсилильную группу, которая активирована удаляемой группой L; или
- (g) соединения, где R^1 представляет собой дигидрокарбилфосфитильную группу, которая активирована удаляемой группой L.

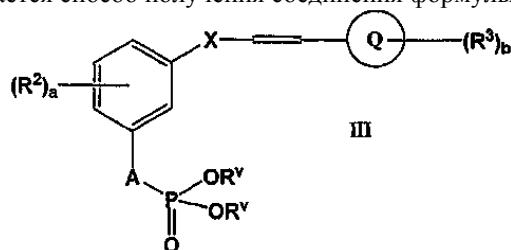
Подходящие удаляемые группы L включают, например, галоген, мезил, тозил, нозил, трифил и ацильные группы. Соединения формулы XXI включают, например, силилгалогениды, такие как t-BDMS-Cl; алкил- и арилалкилгалогениды, такие как алкилбромиды и бензилбромиды; ацилгалогениды, такие как ацетилхлорид и другие хлорангидриды кислот; сульфониалгалогениды, такие как сульфониалхлориды; ангидриды кислот, ангидриды сульфоновой кислоты; замещенные алканы, имеющие сульфонатную удаляемую группу, как, например, мезил или тозил; и фосфитные сложные эфиры, такие как диэтилфосфиты.

Репрезентативные примеры типов реакций превращения, которые могут быть использованы для синтеза соединений по данному изобретению, таких как соединения, представляемые формулами III-VI, представлены в табл. 4.

Таблица 4

	
Реагент	Продукт
Галогендиалкилфосфит или галогенбензилфосфит, полученный in situ взаимодействием диалкил- или дибензилфосфита с CBr ₄ или CCl ₄ в присутствии основания, такого как триэтиламин	 Фосфатные соединения формулы I, IIA и IIB
Активированные карбоновые кислоты, карбаминные кислоты или угольные кислоты; включая карбоновые кислоты или аминокислоты в комбинации с амид-связывающими реагентами	 Сложноэфирные, карбаматные, карбонатные соединения формулы I, IIIA и IIIB
Активированные сульфоновые и сульфаминовые кислоты	 Сульфонатные соединения формулы I, IVA и IVB
Алкил-соединение, активированное удаляемой группой L	 Простые эфиры или тиоэфиры формулы I, VA и VB

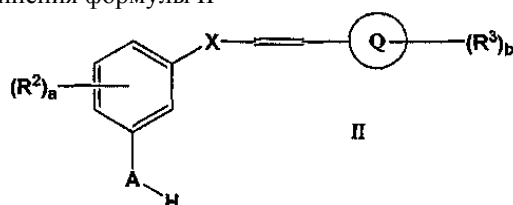
Соответственно предлагается способ получения соединения формулы III или его соли



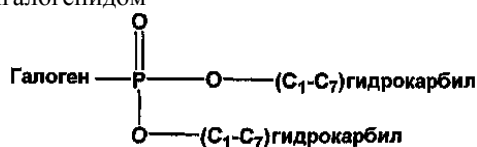
где R², R³, X, A, Q, a и b такие, как определены здесь для соединений формулы I; и R^v представляет собой -(C₁-C₇)гидрокарбил.

Способ включает стадии:

(a) взаимодействия соединения формулы II



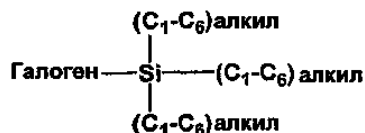
где R², R³, X, A, Q, a и b такие, как определены здесь для соединений формулы I, с дигидрокарбилфосфитилгалогенидом



(b) выделения из реакционных продуктов соединения формулы III или его соли, где R^v представляет собой $-(C_1-C_7)$ гидрокарбил.

Кроме того, предлагается способ получения соединения согласно формуле III или его соли, где R^2 , R^3 , X, A, Q, a и b такие, как определены здесь для соединений формулы I; и R^v представляет собой -H. Способ включает стадии:

(a) взаимодействия соединения согласно формуле III, где R^v представляет собой $-(C_1-C_7)$ гидрокарбил, с галогентриалкилсиланом



(b) выделения из реакционных продуктов соединения формулы III или его соли, где R^v представляет собой -H.

Предпочтительно тригалогеналкилсилан выбирают из триалкилсилилхлоридов и триалкилсилилбромидов, более предпочтительно из триметилсилилбромидов.

VI. Конъюгаты соединений формулы I.

Соединения согласно формуле I могут быть подвергнуты взаимодействию с образованием конъюгатов с антителом (Ab). Антитело действует, обеспечивая доставку молекулы терапевтически активного лекарственного средства к конкретной клеточной популяции-мишени, с которой антитело взаимодействует.

A. Антитела, подходящие для конъюгирования с соединениями формулы I.

Антитело может быть любым антителом, которое связывается, комплексуется или взаимодействует с рецептором, антигеном или другой чувствительной частью, связанной с патологически пролиферативной клеточной популяцией, нуждающейся в обработке (лечении) и которое обладает по крайней мере одной химически реакционноспособной частью, предпочтительно свободной реакционноспособной сульфгидрил $(-SH)$, амино $(-NH_2)$ группой или карбоксильной $(-CO_2H)$ группой. Особенно предпочтительными антителами являются антитела, которые могут распознавать опухолеспецифический антиген.

Антитело может принадлежать к любому признанному классу или подклассу иммуноглобулинов, таким как IgG, IgA, IgM, IgD или IgE. Антитело может быть получено из любой разновидности. Предпочтительно, однако, когда антитело имеет человеческое, мышинное или кроличье происхождение, наиболее предпочтительно антитело человеческого происхождения. Антитело может быть поликлональным или моноклональным, предпочтительно моноклональным.

Данное изобретение также охватывает использование антигенраспознающих фрагментов антитела. Такие фрагменты могут включать, например, Fab' , $F(ab')_2$, F_v , или фрагменты Fab , или другие антигенраспознающие фрагменты антитела.

Такие фрагменты антитела можно получить, например, перевариванием протеолитическими ферментами, например путем переваривания пепсином или папаином, восстановительным алкилированием или с помощью рекомбинантных технологий. Моноклональные антитела (Mab) могут быть преимущественно расщеплены протеолитическими ферментами, генерируя фрагменты, сохраняющие антигенсвязывающий сайт. Например, протеолитическая обработка антител IgG папаином при нейтральном pH генерирует два идентичных фрагмента "Fab", при этом каждый содержит одну интактную легкую цепь, связанную дисульфидом с фрагментом тяжелой цепи (Fd). Каждый фрагмент Fab содержит один антигенсвязывающий сайт. Оставшаяся часть молекулы IgG представляет собой димер, известный как "Fc". Аналогично, расщепление пепсином при pH 4 приводит к фрагменту $F(ab')_2$. Материалы и способы получения таких фрагментов известны специалистам в данной области техники. См. в основном Parham, J. Immunology, 131, 2895 (1983); Lamoyi et al., J. Immunological Methods, 56, 235 (1983); Parham, Id., 53, 133 (1982); Coding, Monoclonal Antibodies Principles and Practice, Academic Press (1983), p. 119-123 and Matthew et al., Id., 50, 239 (1982).

Антитело может быть одноцепочечным антителом ("SCA"). Оно может состоять из одноцепочечных фрагментов F_v ("scFv"), в которых вариабельная область легкой цепи (V_L) и вариабельная область тяжелой цепи (V_H) связаны пептидным мостиком или дисульфидными связями. Антитело может состоять из отдельных доменов V_H (dAb), которые обладают антигенсвязывающей активностью. См., например,

G. Winter and C. Milstein, Nature, 349, 295 (1991); R. Glockshuber et al., Biochemistry 29, 1362 (1990) and E.S. Ward et al., Nature 341, 544 (1989), содержания которых входят в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки.

Кроме того, антитело может быть "бифункциональным" или "гибридным" антителом, т.е. актителом, которое может иметь одну область, обладающую специфичностью в отношении одного антигенного сайта, такого как связанный с опухолью антиген, в то время как другая область распознает другую мишень, например гаптен, который представляет собой или с которым связывается средство, летальное по отношению к антигеннесущей опухолевой клетке. Альтернативно, бифункциональное антитело может быть

антителом, в котором каждая ветвь (область) имеет специфичность в отношении различного эпитопа опухолеспецифического антигена аномально пролиферативной клетки, подлежащей обработке.

Бифункциональные антитела описаны, например, в публикации европейского патента EP 0105360, раскрытие которого входит в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки. Такие гибридные или бифункциональные антитела могут быть получены биологически, техниками слияния клеток или химически, в частности с помощью перекрестно-сшивающих агентов или реагентов, образующих дисульфидные мостики. Бифункциональные антитела могут включать полные антитела и их фрагменты. Способы получения гибридных антител раскрываются, например, в заявке PCT WO83/03679, опубликованной 27 октября 1983 г., и европейской заявке EPA 0217577, опубликованной в апреле 1987 г., раскрытие которых входит в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки.

Антитело может быть химерным антителом. Химерные моноклональные антитела "животное-человек" можно получить, используя известные в данной области технологии рекомбинантных ДНК и трансфекции генов. Гены варибельной области мышшиной антителопродуцирующей миеломной клеточной линии известной антигенсвязывающей специфичности объединяют с генами константной области человеческого иммуноглобулина. Когда такие генные конструкции трансфицируют в мышшиные миеломные клетки, продуцируются антитела, которые в основном являются человеческими, однако содержат антигенсвязывающие специфичности, генерированные в мышах. Как показано Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 6851-6855, 1984, химерные генные конструкторы как тяжелой цепи экзона V-региона/гена тяжелой цепи C-региона человека, так и легкой цепи экзона V-региона мышцы/легкой цепи человека могут быть экспрессированы при трансфекции в мышшиные миеломные клеточные линии. В случае, когда в одну и ту же миеломную клетку трансфицируют химерные гены как тяжелых, так и легких цепей, продуцируется интактное H₂L₂ химерное антитело. Методология получения таких химерных антител путем объединения геномных клонов генов V и C областей описана в вышеупомянутой статье Morrison et al. и в публикации Boulianne et al., Nature 312, 642-646, 1984. Также см. Tan et al., J. Immunol. 135, 3564-3567, 1985 для описания высокоуровневой экспрессии из промотора тяжелой цепи человека химерной цепи человек-мышь после трансфекции мышшиных миеломных клеток. В качестве альтернативы объединению геномной ДНК клоны кДНК релевантных V и C областей могут быть объединены для получения химерных антител, как описано Whitte et al., Protein Eng. 1, 499-505, 1987 and Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 3439-3443, 1987.

Относительно примеров получения химерных антител см. нижеследующие патенты США: 5292867; 5091313; 5204244; 5202238 и 5169939. Раскрытия этих патентов и публикации, упомянутые в предшествующем абзаце, включены в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки. Данное изобретение не следует рассматривать как ограничение в плане любого конкретного способа получения антитела, независимо от того, касается ли это бифункционального, химерного, бифункционально-химерного, гуманизированного антитела или его антигенраспознающего фрагмента или производного.

Для ослабления иммуногенности мышшиных антител были сконструированы "гуманизированные" антитела, в которых только минимально необходимые области мышшиного антитела, комплементарность-определяющие области (гиперварибельные участки (CDR)), объединены с каркасными участками V-областей человека и C-областями человека (Jones et al., Nature 321, 522-525, 1986; Verhoeven et al., Science 239, 1534-1536, 1988; Reichmann et al., 322, 323-327, 1988; Hale et al., Lancet 2, 1394-1399, 1988; Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 10029-10033, 1989). Содержания вышеупомянутых публикаций включены в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки. Этот метод приводит к уменьшению ксеногенных элементов в гуманизированном антителе до минимума. Антигенсвязывающие сайты грызуна встраивают непосредственно в человеческие антитела, трансплантируя только антигенсвязывающий сайт, а не весь варибельный домен из антитела грызуна. Этот метод применяют для получения химерных антител "грызун/человек" с ослабленной человеческой иммуногенностью.

Типичные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые направлены атакуют опухолевые антигены или опухолеспецифические антигены и которые являются коммерчески доступными, включают Satumomab Pendetide (согласно Cytogen, мышшиное Mab, направленное против TAG-72); Igovomab (согласно CIS Bio, фрагмент Fab₂ мышшиного Mab, направленный против опухолеспецифического антигена CA 125); Arcitumomab (согласно Immunomedics, фрагмент Fab мышшиного Mab, направленный против человеческого карциноэмбрионального антигена CEA); Capromab Pentetate (согласно Cytogen, мышшиное Mab, направленное против опухолевого поверхностного антигена PSMA); Tecnemab KI (согласно Sorin, фрагменты (смесь Fab/Fab₂) мышшиного Mab, направленные против HMW-MAA); Nofetumomab (согласно Boehringer Ingelheim/NeoRx, фрагменты (Fab) мышшиного Mab, направленные против карцинома-специфического антигена); Rituximab (согласно Genentech/IDEC Pharmaceuticals, химерное Mab, направленное против CD20 антигена на поверхности В-лимфоцитов); Trastuzumab (согласно Genentech, гуманизированное антитело, направленное против рецептора 2 человеческого эпидермального фактора роста (HER 2)); Votumumab (согласно Organon Teknika, человеческое Mab, направленное против цитокератин-опухолеспецифического антигена); Ontak (согласно Seragen/Ligand Pharmaceuticals, слитый белок IL-2-дифтерийный токсин, который целенаправленно атакует клетки, отображающие поверхностный рецептор IL-2); IMC-C225 (согласно Imclone, химеризованное моноклональное антитело, которое

связывается с EGFR); LCG-Mab (согласно Cytoclonal Pharmaceuticals, моноклональное антитело, направленное против гена рака легкого LCG); ABX-EGF (согласно Abgenix, полное человеческое моноклональное антитело, направленное против рецептора эпидермального фактора роста (EGFr)) и Epratuzumab (согласно Immunomedics, гуманизированное моноклональное антитело против CD22).

Согласно одному варианту данного изобретения антитело включает опухолеспецифическое антитело, предпочтительно опухолеспецифическое моноклональное антитело или опухолеспецифическое моноспецифическое поликлональное антитело. Особенно предпочтительные моноклональные антитела для использования в настоящем изобретении, которые распознают опухолеспецифические антигены, включают, например, моноклональные антитела, перечисленные в табл. 1. Все ссылки, цитированные в табл. 5, входят в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки.

Таблица 5

Распознаваемый антиген	Моноклональные антитела	Ссылка
Опухоли легкого	KS1/4	N. M. Varki, et al., <i>Cancer Res.</i> , 44:681, 1984
	534, F8; 604A9	F. Cuttitta, et al., in: G. L. Wright (ed) <i>Monoclonal Antibodies and Cancer</i> , Marcel Dekker, Inc., NY., p. 161, 1984
Плоскоклеточный рак легкого	G1, LuCa2, LuCa3, LuCa4	Kyoizumi et al., <i>Cancer Res.</i> , 45:3274, 1985.
Мелкоклеточный рак легкого	TFS-2	Okabe et al., <i>Cancer Res. Cancer</i> , 45:1930, 1985
Рак кишечника	11.285.14, 14.95.55	G. Rowland, et al., <i>Cancer, Immunol. Immunother.</i> , 19:1, 1985
	NS-3a-22, NS-10, NS-19-9, NS-33a, NS-52a, 17-1A	Z. Steplewski, et al., <i>Cancer, Res.</i> , 41:2723, 1981
Карциноэмбриональный	MoAb 35 или ZCE025	Acolla, R. S. et al., <i>Proc., Natl. Acad. Sci., (USA)</i> , 77:563, 1980
Меланома	9.2.27	T. F. Bumol and R. A. Reisfeld, <i>Proc. Natl. Acad. Sci., (USA)</i> , 79:1245, 1982
p97	96.5	K. E. Hellstrom, et al., <i>Monoclonal Antibodies and Cancer</i> , loc. cit. p. 31
Антиген Т65	T101	Boehringer-Mannheim, P.O. Box 50816, Indianapolis, IN 46250
Ферритин	Антиферрин	Boehringer-Mannheim, P.O. Box 50816, Indianapolis, IN 46250
	R24	W. G. Dippold, et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)</i> , 77:6114, 1980
Нейробластома	F1 153/3	R. H. Kennet and F. Gilbert, <i>Science</i> , 203:1120, 1979
	MIN 1	J. T. Kemshead in <i>Monoclonal, Antibodies and Cancer</i> , loc. cit., p. 49
	UJ13A	Goldman et al., <i>Pediatrics</i> , 105:252, 1984
Глиома	BF7, GE2, CG12	N. de Tribolet, et al., in <i>Monoclonal Antibodies and Cancer</i> , loc. cit. p. 81
Ганглиозид	L6	I. Hellstrom et al., <i>Proc. Natl Acad. Sci. (U.S.A)</i> , 83:7059 (1986); U.S. Pat. Nos. 4,906,562, and 4,935,495

	Химерное L6	PCT Patent Publication, WO 88/03145 and U.S. Pat. No. 5,242,824
Lewis Y	BR64	US patent 5,242,824
Фукозилированный Lewis Y	BR96, Химерное BR96	PCT Patent Publication, WO 91/00295.
Рак молочной железы	B6.2, B72.3	D. Colcher, et al., in <i>Monoclonal Antibodies and Cancer</i> , loc. cit. p. 121
Остеогенный	791T/48	M. J. Embleton, <i>ibid</i> , p. 181
Саркома	791T/36	
Лейкоз	CALL 2	C. T. Teng, et al., <i>Lancet</i> , 1:01, 1982
	антиидиотипическое	R. A. Miller, et al., <i>N. Eng. J. Med.</i> , 306:517, 1982
Рак яичника	OC 125	R. C. Bast, et al., <i>J. Clin. Invest.</i> , 68:1331, 1981
Рак предстательной железы	D83.21, P6.2, Turp-27	J. J. Starling, et al., in <i>Monoclonal Antibodies and Cancer</i> , loc. cit., p. 253.
Рак почек	A6H, D5D	P. H. Lange, et al., <i>Surgery</i> , 98:143, 1985

В. Связывание соединения формулы I с антителом (Ab).

Антитело может быть ковалентно связано с соединением формулы I посредством ковалентного линкера (L) с получением конъюгата формулы I-L-Ab. Структурные компоненты заместителей на фенильном кольце или Q-кольце соединений формулы I (например, -OH, -SH и заместители, содержащие аминокислотные или пептидные части) обеспечивают точки присоединения, благодаря чему антитело может быть присоединено к соединению формулы I через связывающую часть L.

Соединения формулы I могут быть легко ковалентно связаны с антителами при помощи подходящего бифункционального линкера (-L-) с получением конъюгата общей формулы I-L-Ab. Кроме того, соединения формул IIА, IIВ, IIIА, IIIВ, IVА, IVВ, VА, VВ, VIА и VIВ могут быть ковалентно связаны с антителами (Ab) через подходящий бифункциональный линкер (-L-) с получением конъюгатов общей формулы IIА-L-Ab, IIВ-L-Ab, IIIА-L-Ab, IIIВ-L-Ab, IVА-L-Ab, IVВ-L-Ab, VА-L-Ab, VВ-L-Ab, VIА-L-Ab и VIВ-L-Ab.

Ковалентный линкер (L), предусмотренный между соединением формулы I и антителом (Ab) для образования конъюгата формулы I-L-Ab, может в своей наипростейшей форме представлять ординарную ковалентную связь, соединяющую соединение формулы I с антителом.

Примером образуемой ковалентной связи, выступающей в качестве линкера между соединением формулы I и антителом, является дисульфидная связь. Дисульфидная связь может быть получена окислением антитела и соединения формулы I, где заместитель на фенильном кольце или Q-кольце соединения формулы I включает пептидную часть, содержащую одну или несколько аминокислот цистеина. Цистеиновые остатки могут быть окислены с образованием дисульфидных связей путем растворения 1 мг подходящего соединения формулы I и 0,5 экв. требуемого антитела в 1,5 мл 0,1% (об./об.) 17,5 мМ уксусной кислоты, pH 8,4, с последующей продувкой азотом и затем обработкой 0,01 М K₂Fe(CN)₆. После инкубации в течение 1 ч при комнатной температуре пептидсодержащий продукт присоединения антитела (иммуноконъюгат) очищают, например, посредством ВЭЖХ.

Другим примером подходящей ковалентной связи, выступающей в качестве линкера между соединением формулы I и антителом, является амидная связь. Амидная связь может быть получена путем взаимодействия аминокислотной группы, присутствующей на соединении по изобретению, с группой карбоновой кислоты, которая составляет часть первичной структуры антитела (Ab) (например, остаток глутаминовой или аспарагиновой аминокислоты). Альтернативно, амидная связь может быть образована, если взаимодействующие части реверсированы, т.е. соединение формулы I содержит функциональность карбоновой кислоты и взаимодействует с аминокислотной функциональностью, принадлежащей структуре Ab.

Чаще всего соединение формулы I присоединяют к антителу, используя подходящий бифункциональный связывающий реагент. Термин "бифункциональный связывающий реагент" относится к молекуле, которая содержит две реакционноспособные части, которые соединены спейсерным элементом. Термин "реакционноспособные части" в данном контексте относится к химическим функциональным группам, способным связываться с антителом или соединением формулы I взаимодействием с функциональными группами, находящимися на антителе и в соединении формулы I. В соответствии с этим согласно одному варианту данного изобретения соединение формулы I, где заместитель на фенильном кольце или Q-кольце соединения формулы I включает -OH, -NH₂ или -SH часть, связывают с антителом, используя бифункциональный связывающий реагент. Способы получения иммуноконъюгатов с использованием

указанных линкеров, детально описаны в публикации Toxin-Targeted Design for Anticancer Therapy. II: Preparation and Biological Comparison of Different Chemically Linked Gelonin-Antibody Conjugates (Cattel, et al., J. Pharm. Sci., 82:7, p. 699-704, 1993), содержание которой входит в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки.

Конъюгаты по данному изобретению можно получить, используя гомобифункциональные связывающие реагенты (где две реакционноспособные части на бифункциональном связывающем реагенте являются одинаковыми), такие как, например, дисукцинимидилтарtrat, дисукцинимидилсуберат, этиленгликоль-бис-(сукцинимидилсукцинат), 1,5-дифтор-2,4-динитробензол ("DFNB"), 4,4'-диизотиоциано-2,2'-дисульфоновая кислота стильбен ("DIDS") и бис-малеимидогексан ("BMH"). Реакция связывания протекает беспорядочно между Ab и соединением формулы I, имеющим пептидильный остаток, как часть по крайней мере одного заместителя на фенильном кольце или Q-кольце соединения формулы I.

Для получения конъюгатов по данному изобретению могут быть также использованы гетеробифункциональные связывающие реагенты (у которых две реакционноспособные части на бифункциональном связывающем реагенте являются различными). Для гетерофункционального связывания соединение формулы I подвергают превращению в производное, например взаимодействием с N-гидроксисукцинимидильной частью бифункционального реагента, и полученное производное соединения формулы I очищают посредством хроматографии. Затем подходящее антитело подвергают взаимодействию со второй функциональной группой бифункционального связывающего реагента, гарантируя направленное протекание последовательности реакций между соединением формулы I, линкером и антителом (Ab).

Типичные гетерофункциональные связывающие агенты для образования конъюгатов между соединением и антителом имеют в качестве одной функциональной группы аминокислотоспособный N-гидроксисукцинимидильный сложный эфир (NHS-сложный эфир) и в качестве другой функциональной группы - сульфгидрильную реакционноспособную группу. Сначала аминокислотоспособная группа соединения формулы I ацилирует NHS-сложноэфирной группой сшивающего агента. Антитело, обладающее свободными сульфгидрильными группами, подвергают взаимодействию с сульфгидрильной группой сшивающего агента с получением ковалентно сшитого димера. Обычные тиольные реакционноспособные группы включают, например, малеимиды, пиридилдисульфиды и активные галогены. Например, MBS содержит NHS-сложный эфир в качестве аминокислотоспособной группы и малеимидную часть в качестве сульфгидрильной реакционноспособной группы.

Имеются многочисленные бифункциональные линкеры, применяемые в качестве линкеров (-L-), которые уже были использованы, в частности, для связывания небольших молекул с моноклональными антителами. Многие из этих линкеров коммерчески доступны. Примеры включают N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)пропионат (SPDP), 2-иминотиолан (2-IT), 3-(4-карбоксамидофенилдитио)пропионтиоимидат (CDPT), N-сукцинимидилацетилтиоацетат (SATA), этил-S-ацетилпропионтиоимидат (AMPT) и N-сукцинимидил-3-(4-карбоксамидофенилдитио)пропионат (SCDP), сульфосукцинимидил-2-(п-азидосалициламидо)этил-1,3'-дитиопропионат ("SASD", Pierce Chemical Company, Rockford, IL), N-малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимидильный сложный эфир ("MBS"), м-малеимидобензоил-сульфосукцинимидильный сложный эфир ("сульфо-MBS"), N-сукцинимидил (4-йодоацетил)аминобензоат ("SIAB"), сукцинимидил 4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат ("SMCC"), сукцинимидил-4-(п-малеимидофенил)бутират ("SMPB"), сульфосукцинимидил(4-йодоацетил)аминобензоат ("сульфо-SIAB"), сульфосукцинимидил 4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат ("сульфо-SMCC"), сульфосукцинимидил 4-(п-малеимидофенил)бутират ("сульфо-SMPB"), бромацетил-п-аминобензоил-N-гидроксисукцинимидильный сложный эфир и йодоацетил-N-гидроксисукцинимидильный сложный эфир.

Могут быть также использованы фотоактивные гетеробифункциональные связывающие реагенты, например фотореакционноспособные фенилазиды. Один такой реагент, SASD, может быть связан посредством своей NHS-сложноэфирной группы либо с антителом, либо с соединением формулы I, где по крайней мере один заместитель на Q или фенильном кольце соединения формулы I включает пептидильную часть. Реакцию конъюгирования осуществляют при pH 7 при комнатной температуре в течение около 10 мин. Могут использоваться молярные отношения сшивающего агента к соединениям, подлежащим связыванию, в диапазоне от около 1 до около 20.

Типичные синтетические способы получения конъюгатов по данному изобретению общей формулы I-L-Ab представлены на схеме 14. Согласно схеме 14 моноклональное антитело Mab, где A представляет собой -NH- или -S-, подвергают превращению в (его) производное путем взаимодействия с реагентом-линкером CDPT или SCDP. Соединение формулы I, где A представляет собой -NH- или -S-, превращают в (его) производное путем взаимодействия с реагентом-линкером CDPT, SATA или AMPT. Связывание производного соединения формулы I с производным моноклонального антитела дает конъюгат формулы I-L-Ab.

VIII. Введение соединений и конъюгатов по данному изобретению.

Соединения и конъюгаты по данному изобретению можно вводить любым путем, включая пероральное и парентеральное введение. Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интраназальное, ректальное, интравагинальное, внутривульварное (например, для мочевого пузыря), интрадермальное, местное или подкожное введение. В объем изобретения также входит такой путь введения, как инстилляционная лекарственная процедура в теле пациента контролируемым способом с системным или локальным высвобождением лекарственного средства, которое происходит во времени. Например, лекарственное средство может быть локализовано в депо для контролируемого высвобождения в кровообращение или для высвобождения в локальное место роста опухоли.

Одно или несколько соединений или конъюгатов, используемых в практике настоящего изобретения, могут вводиться одновременно, используя один и тот же способ введения или различные способы введения, или могут вводиться в различные времена во время лечения.

Для парентерального введения активное средство может быть смешано с подходящим носителем или разбавителем, таким как вода, масло (в частности, растительное масло), этанол, физиологический раствор, водная декстроза (глюкоза) и растворы родственных сахаров, глицерин или гликоль, такой как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. Растворы для парентерального введения предпочтительно содержат растворимую в воде соль активного средства. Могут быть также добавлены стабилизаторы, антиоксиданты и консерванты. Подходящие антиоксиданты включают сульфит, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту и их соли и натрий EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота). Подходящие консерванты включают хлорид бензалкония, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол. Композиция для парентерального введения может иметь форму водного или неводного раствора, дисперсии, суспензии или эмульсии.

Для перорального введения активное средство может быть объединено с одним или несколькими твердыми неактивными компонентами для получения таблеток, капсул, пилюль, порошков, гранул или других подходящих пероральных лекарственных форм. Например, активное средство может быть объединено по крайней мере с одним формообразующим, таким как наполнители, связующие средства, смазывающие средства, дезинтеграторы, замедлители раствора, акцелераторы абсорбции, увлажняющие средства, абсорбенты или смазывающие средства. Согласно одному варианту таблетки, активное средство может быть объединено с кальций-карбоксиметилцеллюлозой, стеаратом магния, маннитом и крахмалом и затем формуют в таблетки обычными способами таблетирования.

Конкретная доза соединения по данному изобретению, необходимая для достижения терапевтической пользы при лечении пролиферативного нарушения, будет, конечно, определяться отдельными конкретными обстоятельствами индивидуального пациента, включая габариты, массу, возраст и пол пациента, природу и стадию развития пролиферативного нарушения, агрессивность пролиферативного нарушения, и путем введения соединения.

Например, можно использовать суточную дозу от около 0,05 до около 50 мг/кг/день. Предусматриваются также более высокие или более низкие дозы.

A. Противолучевая защита.

Конкретная доза соединения по данному изобретению, необходимая для достижения терапевтической пользы противолучевой защиты, будет, конечно, определяться отдельными конкретными обстоятельствами индивидуального пациента, включая габариты, массу, возраст и пол пациента, тип, дозу и хронометраж ионизирующего излучения, и путем введения соединения по изобретению.

Например, можно использовать суточную дозу от около 0,05 до около 50 мг/кг/день. Предусматриваются также более высокие или более низкие дозы.

Воздействие ионизирующего излучения на индивидуума может включать терапевтическое облучение, применяемое непосредственно к индивидууму, или при некоторых показаниях - к костному мозгу, извлеченному из тела индивидуума.

Индивидуум может быть также подвергнут действию ионизирующего излучения от источников, связанных с его профессиональной деятельностью или обусловленным состоянием окружающей среды, как обсуждалось в разделе "Предшествующий уровень техники". Для данного изобретения источник радиации не столь важен, как тип (т.е. острый или хронический) и уровень дозы, поглощаемый индивидуумом. Очевидно, что нижеследующее обсуждение охватывает экспозиции ионизирующего излучения, исходящего как от источников, связанных с профессиональной деятельностью, так и от источников, являющихся следствием состояния окружающей среды.

Индивидуумы, страдающие осложнениями, вызванными острым или хроническим воздействием ионизирующего излучения, которые сразу не оказались фатальными, как говорят, имеют излечимое радиационное поражение. Такое излечимое радиационное поражение может быть ослаблено или устранено с помощью соединений и способов по данному изобретению.

Острая доза ионизирующего излучения, которая может вызвать излечимое радиационное поражение, включает локализованную или общую дозу облучения всего организма, например, от около 10000 мбэр (0,1 Gy) до около 1000000 мбэр (10 Gy) за 24 ч или меньше, предпочтительно от около

25000 мбэр (0,25 Gy) до около 200000 мбэр (2 Gy) за 24 ч или меньше и более предпочтительно от около 100000 мбэр (1 Gy) до около 150000 мбэр (1,5 Gy) за 24 ч или меньше.

Хроническая доза ионизирующего излучения, которая может вызвать излечимое радиационное поражение, включает общую дозу облучения всего организма от около 100 мбэр (0,001 Gy) до около 10000 мбэр (0,1 Gy), предпочтительно дозу от около 1000 мбэр (0,01 Gy) до около 5000 мбэр (0,05 Gy) на протяжении периода времени более чем 24 ч или локальную дозу от 15000 мбэр (0,15 Gy) до 50000 мбэр (0,5 Gy) на протяжении периода времени более чем 24 ч.

(i) Противолучевая защита: терапевтическое ионизирующее излучение.

В случае противолучевого (защищающего от последствий облучения) введения индивидуумам, получающим лучевую терапию, соединения по изобретению следует вводить во время, достаточно отдаленное от сеанса лучевой терапии, с тем, чтобы соединение могло достичь здоровые клетки индивидуума в концентрации, достаточной для их защиты от действия ионизирующего излучения. Фармакокинетика конкретных соединений может быть определена способом, известным в данной области техники, и тканевые уровни соединения для конкретного индивидуума могут быть установлены с помощью обычных анализов.

Соединение можно вводить не позднее чем приблизительно за 24 ч, предпочтительно не позднее чем приблизительно за 18 ч до применения облучения. В одном варианте терапию применяют по крайней мере приблизительно за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 ч до применения сеанса лучевой терапии. Наиболее предпочтительно соединение вводят один раз приблизительно за 18 ч и затем повторно приблизительно за 6 ч до лучевой нагрузки.

Одно или несколько соединений формулы I можно вводить одновременно или различные соединения формулы I можно вводить в различные времена во время лечения.

Если терапевтическое облучение применяют периодическим образом, то предпочтительно включить в программу обработок облучением введение одного или нескольких радиопротекторов. Как упомянуто выше, различные радиопротекторы по данному изобретению можно вводить либо одновременно, либо в различные времена во время лечения. Предпочтительно, чтобы приблизительно 24-часовой период времени разделял введение радиопротектора и (применение) терапевтического облучения. Более предпочтительно, когда введение радиопротектора и применение терапевтического облучения разделяет период времени от около 6 до около 18 ч. Эта стратегия может дать существенное уменьшение индуцированных ионизирующим излучением побочных действий, не нанося ущерб противораковой активности терапевтического ионизирующего излучения.

Например, терапевтическое облучение при дозе 0,1 Gy можно осуществлять ежедневно на протяжении 5 следующих друг за другом дней, с двухдневным отдыхом, на протяжении суммарного периода времени 6-8 недель. Одно или несколько соединений формулы I можно вводить индивидууму за 18 ч до каждого цикла облучения. Следует отметить, однако, что согласно данному изобретению предусматриваются более агрессивные программы обработки облучением, т.е. доставка более высоких доз, благодаря защите здоровых клеток, обеспечиваемой радиопротекторами по данному изобретению. Таким образом, радиозащитное действие соединения увеличивает терапевтический показатель терапевтического облучения и может позволить врачу безопасно увеличивать дозу терапевтического облучения относительно рекомендуемых в настоящее время уровней, не рискуя нанести дополнительный ущерб окружающим здоровым клеткам и тканям.

(ii) Противолучевая защита: обработанный ионизирующим излучением костный мозг.

Соединения противолучевой защиты по данному изобретению, кроме того, используют для защиты здоровых клеток костного мозга от радиологических обработок, предназначенных для уничтожения гематологических неопластических клеток или опухолевых клеток, которые метастазировали в костный мозг. Такие клетки включают, например, клетки миелоидного лейкоза. Появление этих клеток в костном мозге и где-то в другом месте в теле организма связано с различными состояниями болезни, как, например, подтипы French-American-British (FAB) острого миелоидного (гранулоцитарного) лейкоза (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML) и острый лимфоцитарный лейкоз (ALL).

CML, в частности, характеризуется аномальной пролиферацией незрелых гранулоцитов (например, нейтрофилы, эозинофилы и базофилы) в крови, костном мозге, селезенке, печени и других тканях и накоплением предшественников-гранулоцитов в этих тканях. Индивидуум с такими симптомами обычно имеет более чем 20000 лейкоцитов/мк крови, и этот показатель может превышать 400000. Фактически, у всех пациентов с CML может развиваться "бласт кризис", конечная стадия болезни, во время которой незрелые властные клетки быстро пролиферируют, приводя к смерти.

Другие индивидуумы страдают метастазирующими опухолями и требуют лечения, заключающегося в общем облучении всего организма (TBI). Поскольку TBI может также убить кроветворные клетки индивидуума, часть костного мозга индивидуума извлекают до облучения с последующей реимплантацией. Однако, поскольку клетки метастазирующей опухоли, вероятно, присутствуют и в костном мозге, реимплантация часто приводит к рецидиву рака в течение короткого времени.

Индивидуумы с неопластическими заболеваниями костного мозга или метастазирующими опухолями могут быть лечимы путем извлечения части костного мозга (также называемого "harvesting"), очи-

стки извлеченного костного мозга от злокачественных стволовых клеток и реимплантации очищенного костного мозга. Предпочтительно индивидуума лечат облучением или какой-либо другой противораковой терапией, прежде чем реимплантировать аутогенный очищенный костный мозг.

Таким образом, данное изобретение предлагает способ уменьшения числа злокачественных клеток в костном мозге, включающий стадии извлечения части костного мозга индивидуума, введения эффективного количества по крайней мере одного радиопротектора по данному изобретению и облучения обработанного (радиопротектором) костного мозга дозой ионизирующего излучения, достаточной для того, чтобы убить злокачественные клетки в костном мозге. Используемый здесь термин "злокачественная клетка" означает любую неконтролируемо пролиферирующую клетку, такую как опухолевая клетка или неопластическая клетка. Радиопротекторы защищают здоровые кроветворные клетки, присутствующие в костном мозге, от вредных воздействий ионизирующего излучения. Кроме того, вышеупомянутые соединения непосредственно убивают злокачественные клетки. Число злокачественных клеток в костном мозге существенно уменьшается до реимплантации, тем самым минимизируя возникновение рецидива.

Предпочтительно каждое соединение формулы I вводят в костный мозг при концентрации от около 0,25 до около 100 мкмоль; более предпочтительно от около 1,0 до около 50 мкмоль; в частности от около 2,0 до около 25 мкмоль. Особенно предпочтительными концентрациями являются 0,5, 1,0 и 2,5 мкмоль и 5, 10 и 20 мкмоль.

Соединения противолучевой защиты можно добавлять непосредственно в извлеченный костный мозг, но предпочтительно их растворяют в органическом растворителе, таком как ДМСО. Кроме того, могут быть также использованы фармацевтические препараты соединений формулы I, такие как описаны более подробно ниже.

Предпочтительно соединения противолучевой защиты добавляют в извлеченный костный мозг приблизительно за 20 ч до лучевой экспозиции, предпочтительно не позднее чем приблизительно за 24 ч до лучевой экспозиции. В одном варианте радиопротектор вводят в извлеченный костный мозг по крайней мере приблизительно за 6 ч до лучевой экспозиции. Одно или несколько соединений можно вводить одновременно или различные соединения могут быть введены в различные времена, предусматриваются также другие схемы приема лекарственного средства.

Если индивидуум должен быть подвергнут лечению ионизирующим излучением до реимплантации очищенного костного мозга, то индивидуум может быть обработан одним или несколькими радиопротекторами до получения им дозы ионизирующего излучения, как описано выше.

(iii) Противолучевая защита: радиоактивное облучение, связанное с профессиональной деятельностью или вызванное факторами окружающей среды.

Изобретение также предлагает способ лечения индивидуумов, которые приобрели излечимое лучевое поражение в результате острого или хронического воздействия ионизирующего излучения, включающий уменьшение или устранение цитотоксических действий лучевой экспозиции на здоровые клетки и ткани путем введения эффективного количества по крайней мере одного радиопротектора. Указанное соединение предпочтительно вводят в течение, по возможности, более короткого промежутка времени после лучевой экспозиции, например в течение периода времени от 0 до 6 ч после облучения.

Излечимое лучевое поражение у индивидуума может быть выражено в форме цитотоксических и генотоксических (т.е. неблагоприятных генетических) последствий. В другом варианте, в соответствии с этим, предлагается способ уменьшения или устранения цитотоксических и генотоксических воздействий лучевой экспозиции на здоровые клетки и ткани, включающий введение эффективного количества по крайней мере одного радиопротектора до острого или хронического облучения. Радиопротектор можно вводить, например, приблизительно за 24 ч до лучевой экспозиции, предпочтительно не позднее чем приблизительно за 18 ч до лучевой экспозиции. Наиболее предпочтительно радиопротектор вводят приблизительно за 18 ч и снова, повторно, приблизительно за 6 ч до лучевой экспозиции. Один или несколько радиопротекторов можно вводить одновременно или различные радиопротекторы можно вводить в различные времена.

В тех случаях, когда ожидаются многократные острые облучения, радиопротекторы по данному изобретению могут вводиться неоднократно. Например, если персонал противопожарной службы или персонал, обеспечивающий спасательные работы, должен входить в зоны заражения неоднократно, радиопротекторы по данному изобретению можно вводить неоднократно, т.е. перед каждой лучевой нагрузкой. Предпочтительно, чтобы приблизительно 24-часовой период времени разделял введение радиопротектора и лучевую экспозицию. Более предпочтительно, когда введение радиопротекторов и лучевую экспозицию разделяет период времени от около 6 до 18 ч. Кроме того, предусматривается, что рабочему на атомной электростанции можно вводить эффективное количество радиопротектора по изобретению до начала каждой смены, чтобы уменьшить или устранить воздействия ионизирующего излучения.

Если индивидууму предстоит хроническое облучение, то радиопротектор можно вводить периодически на протяжении всей ожидаемой длительности нахождения в зоне облучения. Например, рабочий на атомной электростанции или солдат, работающий в передовой зоне, зараженной выпадением радиоактивных осадков, может получать радиопротектор каждые 24 ч, предпочтительно каждые 6-18 ч, для того чтобы смягчить последствия радиационного поражения. Аналогично, радиопротектор может периодически

ски вводиться гражданскому населению, живущему в зонах, пораженных выбросом радиоактивных осадков, до тех пор, пока указанная зона не будет обеззаражена или гражданское население не будет выселено в более безопасную зону проживания.

В. Хемозащита.

Конкретная доза соединения по данному изобретению, необходимая для достижения терапевтической пользы хемозащиты, обычно определяется отдельными конкретными обстоятельствами индивидуального пациента, включая габариты, массу, возраст и пол пациента, тип и дозу применяемой химиотерапии, природу и стадию поражения клетки, и способом введения соединения по изобретению.

Например, можно использовать суточную дозу от около 0,05 до около 50 мг/кг/день. Предусматриваются также более высокие или более низкие дозы.

Для обеспечения цитозащиты от цитотоксических действий химиотерапевтических средств программа введения цитотоксического лекарственного средства, т.е. ингибитора митотической фазы клеточного цикла или ингибитора топоизомеразы, может быть любой программой при условии, что соединение формулы I вводят перед введением цитотоксического лекарственного средства. Цитозащитное соединение следует вводить достаточно заблаговременно до введения цитотоксического лекарственного средства с тем, чтобы первое смогло достичь здоровых клеток пациента в концентрации, достаточной для реализации цитозащитного действия в отношении здоровых клеток. И снова, фармакокинетика индивидуального лекарственного средства и уровни в крови отдельного лекарственного средства у конкретного пациента являются факторами, которые могут быть определены методами, известными в данной области техники.

Цитозащитное соединение вводят по крайней мере приблизительно за 1 ч, предпочтительно по крайней мере за около 2 ч и более предпочтительно по крайней мере за около 4 ч до введения цитотоксического лекарственного средства. Соединение можно вводить не позднее чем приблизительно за 48 ч, предпочтительно не позднее чем приблизительно за 36 ч до введения цитотоксического лекарственного средства. Наиболее предпочтительно, вводить соединение приблизительно за 24 ч до введения цитотоксического лекарственного средства. Соединение можно вводить ранее или позднее чем за 24 ч до цитотоксического воздействия, однако наибольший защитный эффект соединений проявляется при их введении приблизительно за 24 ч до введения цитотоксического лекарственного средства. Можно вводить одно или несколько цитотоксических лекарственных средств. Аналогично, можно объединить введение одного или нескольких соединений формулы I.

В тех случаях, когда цитотоксическое лекарственное средство или лекарственные средства вводят периодическим образом, может оказаться целесообразным включить в программу лечения цитозащитные соединения при условии, что 4-48-часовой период, предпочтительно 12-36-часовой период, наиболее предпочтительно 24-часовой период разделяет введение двух типов лекарственных средств. Эта стратегия позволяет частично подавить побочные действия цитотоксических лекарственных средств без воздействия на их противораковую активность.

Например, митотический ингибитор можно давать ежедневно, или каждый 4-й день, или каждый 25-й день. Соединение по данному изобретению можно давать за 24 ч до каждого цикла введения ингибитора как в качестве цитозащитного средства, так и в качестве противоракового средства.

Соединения по данному изобретению можно вводить для терапевтического действия любым способом, например путем энтерального (например, пероральный, ректальный, интраназальный и т.д.) и парентерального введения. Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутривнутрибрюшинное, интравагинальное, внутривнутрипузырное (например, для мочевого пузыря), интрадермальное, местное, подкожное или сублингвальное введение. В объем изобретения также входит такой путь введения, как инстилляционная лекарственного средства в организме пациента контролируемым способом, с системным или локальным высвобождением лекарственного средства, которое происходит во времени. Для противоракового применения лекарственное средство может быть локализовано в депо для контролируемого высвобождения в кровообращение или локальное месторасположение роста опухоли. В тех случаях, когда вводят более чем одно соединение формулы I или когда вводят одно или несколько соединений формулы I в добавление к одному или нескольким цитотоксическим лекарственным средствам, различные соединения можно вводить одним и тем путем или различными путями.

IX. Фармацевтические композиции.

Соединения и конъюгаты по данному изобретению можно вводить в форме фармацевтической композиции, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Активный компонент в указанных препаратах может составлять от 0,1 до 99,99 мас.%. Под "фармацевтически приемлемым носителем" подразумевают любой носитель, разбавитель или наполнитель, который совместим с другими компонентами препарата и не вреден для реципиента.

Активное средство предпочтительно вводят с фармацевтически приемлемым носителем, выбранным с учетом выбранного пути введения и обычной фармацевтической практики. Активное средство может быть объединено в составы лекарственных форм согласно обычным способам в области приготовления фармацевтических препаратов. См. Alphonso Gennaro, ed., Remington's Pharmaceutical Sciences,

18th Ed. (1990), Mack Publishing Co., Easton, PA. Подходящие лекарственные формы могут включать, например, таблетки, капсулы, растворы, парентеральные растворы, пастилки, суппозитории или суспензии.

Для парентерального введения активное средство может быть смешано с подходящим носителем или разбавителем, таким как вода, масло (в частности, растительное масло), этанол, физиологический раствор, водные растворы декстрозы (глюкозы) и растворы родственных сахаров, глицерин или гликоль, такой как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. Растворы для парентерального введения предпочтительно содержат растворимую в воде соль активного средства. Могут быть также добавлены стабилизаторы, антиоксиданты и консерванты. Подходящие антиоксиданты включают сульфит, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту и их соли и натриевую соль EDTA. Подходящие консерванты включают хлорид бензалкония, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол. Композиция для парентерального введения может иметь форму водного или неводного раствора, дисперсии, суспензии или эмульсии.

Для перорального введения активное средство может быть объединено с одним или несколькими твердыми неактивными компонентами для получения таблеток, капсул, пилюль, порошков, гранул или других подходящих пероральных лекарственных форм. Например, активное средство может быть объединено по крайней мере с одним формообразующим, таким как наполнители, связующие средства, смазывающие средства, дезинтеграторы, замедлители раствора, акцелераторы абсорбции, увлажняющие средства, абсорбенты или смазывающие средства. Согласно одному варианту таблетки активное средство может быть объединено с кальций-карбоксиметилцеллюлозой, стеаратом магния, маннитом и крахмалом и затем его формуют в таблетки обычными способами таблетирования.

Практика изобретения иллюстрируется нижеследующими неограничивающими примерами.

Примеры

Пример 1. Синтез (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенола.

А. 3-О-трет-Бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензальдегид.

К охлаждаемому (0°C) раствору 3-гидрокси-4-метоксибензальдегида (10 г, 65,7 ммоль, 1 экв.) в сухом DMF (75 мл) добавляют DIPEA (16,99 г, 131,4 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 10 мин. Добавляют по каплям 1,0 М раствор трет-BDMS-Cl в THF (78,9 мл, 1,2 экв.) на протяжении 30 мин. Полученную смесь перемешивают 12-16 ч и контролируют с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). После завершения реакции в реакционную смесь добавляют воду (75 мл). Полученную смесь экстрагируют DCM (3×75 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным водным бикарбонатом натрия (75 мл) и водой (75 мл) и сушат (Na₂SO₄). Летучие компоненты удаляют в вакууме, получая неочищенный продукт. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CHCl₃, получая продукт (выход: 26,75 г), 3-О-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензальдегид, в виде масла желтого цвета.

В. 3-О-трет-Бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензиловый спирт.

К охлаждаемому (0°C) раствору 3-О-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензальдегида (13 г, 48,8 ммоль, 1 экв.) в метаноле (100 мл) в атмосфере азота добавляют натрийборгидрид (1 экв.). Полученной смеси предоставляют возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивают (30 мин) и контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции восстановления к реакционной смеси добавляют смесь вода-лед. Полученную смесь экстрагируют винилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический экстракт промывают водой (50 мл) и сушат (Na₂SO₄). Летучие компоненты удаляют в вакууме, получая требуемый продукт, 3-О-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензиловый спирт, с выходом 73,5%.

С. 3-О-трет-Бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензилхлорид.

К охлаждаемому (0°C) раствору 3-О-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензилового спирта (9,5 г, 35,4 ммоль, 1 экв.) в бензоле (50 мл) в атмосфере азота добавляют по каплям тионилхлорид (6,32 г, 1,5 экв.), растворенный в бензоле (5 мл), на протяжении 10 мин. Полученную смесь перемешивают при 0°C и контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции добавляют смесь вода-лед (50 г) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический экстракт промывают насыщенным бикарбонатом раствором (50 мл) и водой (50 мл) и сушат (Na₂SO₄). Летучие компоненты удаляют в вакууме, получая количественный выход продукта, 3-О-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензилхлорида, в виде желтого масла.

Д. 2-((3-О-трет-Бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензил)сульфанил)уксусная кислота.

К раствору гидроксида натрия (2,79 г, 69,7 ммоль, 2 экв.) в метаноле (30 мл) добавляют по каплям меркаптоуксусную кислоту (3,21 г, 34,9 ммоль, 1 экв.) на протяжении 10 мин. К смеси меркаптоуксусной кислоты порциями добавляют 3-О-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензилхлорид и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре и контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливают на лед (100 мл), содержащий концентрированную HCl (избыток, исходя из гидроксида натрия). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический экстракт промывают водой (30 мл) и сушат (Na₂SO₄). Летучие компоненты удаляют в вакууме, получая требуемый продукт, 2-((3-О-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензил)сульфанил)-уксусную кислоту, с выходом 75%, в виде твердого вещества, имеющего точку плавления 57-59°C.

Е. 2-((3-Гидрокси-4-метоксибензил)сульфанил)уксусная кислота.

К охлаждаемому (0°C) раствору 2-((3-О-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензил)-сульфанил)уксусной кислоты (8,75 г, 25,5 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) добавляют по каплям TBAF (1 экв., 1 М в THF). Полученную смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре и контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляют воду (40 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×40 мл). Объединенный органический экстракт промывают водой (40 мл) и сушат (Na₂SO₄). Летучие компоненты удаляют в вакууме, получая сырой продукт, который очищают колоночной хроматографией, получая 50% выход очищенного продукта, 2-((3-гидрокси-4-метоксибензил)сульфанил)уксусной кислоты.

Е. 3-Гидрокси-4-метоксибензилсульфонуксусная кислота.

К раствору 2-((3-гидрокси-4-метоксибензил)сульфанил)уксусной кислоты (2,9 г) в ледяной уксусной кислоте (15 мл) добавляют пероксид водорода (6 мл, 30% раствор). Полученную смесь перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре и контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливают в смесь воды со льдом (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический экстракт промывают водой (10 мл) и сушат (Na₂SO₄). Летучие компоненты удаляют в вакууме, получая 60% выход чистого продукта, 3-гидрокси-4-метоксибензилсульфонуксусной кислоты, имеющей точку плавления 164-165°C.

Г. (Е)-5-((2,4,6-Триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенол.

Смесь 3-гидрокси-4-метоксибензилсульфонуксусной кислоты (1,9 г, 7,3 ммоль, 1 экв.), 2,4,6-триметоксибензальдегида (1,58 г, 8,0 ммоль, 1,1 экв.), бензойной кислоты (134 мг, 0,15 экв.) и пиперидина (81 мг, 0,13 экв.) в толуоле (50 мл) нагревают при температуре кипения флегмы в течение 2-3 ч при непрерывном удалении воды, используя ловушку Дина-Старка. После завершения реакции согласно анализу ТСХ реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический экстракт промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), разбавленной хлористо-водородной кислотой (50 мл) и водой (50 мл) и сушат (Na₂SO₄). Летучие компоненты удаляют в вакууме, получая сырой продукт, который очищают перекристаллизацией из изопропанола, получая требуемый (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенол (выход 1,8 г; 62,5%).

Пример 2. (Е)-5-((2,4,6-Триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенол.

А. 2-((3-Гидрокси-4-метоксибензил)сульфинил)уксусная кислота.

К охлаждаемому (-5°C) раствору 2-((3-гидрокси-4-метоксибензил)сульфанил)уксусной кислоты (2,9 г) в безводном DCM (15 мл) добавляют MCPBA (20 ммоль, 50% концентрация, Lancaster). Реакционную смесь перемешивают при -5°C в течение 6 ч. Высидившуюся 3-хлорбензойную кислоту удаляют фильтрацией. Фильтрат промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют. После удаления растворителя продукт 2-((3-гидрокси-4-метоксибензил)сульфинил)уксусную кислоту очищают либо кристаллизацией, либо гель-хроматографией на силикагеле.

В. (Е)-5-((2,4,6-Триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенол.

Смесь 3-гидрокси-4-метоксибензилсульфонуксусной кислоты (7 ммоль, 1 экв.), 2,4,6-триметоксибензальдегида (8,0 ммоль, 1,1 экв.), бензойной кислоты (0,15 экв.) и пиперидина (0,1 экв.) в толуоле (50 мл) нагревают при температуре кипения флегмы в течение 2-3 ч при непрерывном удалении воды, используя ловушку Дина-Старка. После завершения реакции согласно анализу ТСХ реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры.

Добавляют воду и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический экстракт промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), разбавленной хлористо-водородной кислотой (50 мл) и водой (50 мл) и сушат (Na₂SO₄). Летучие компоненты удаляют в вакууме, получая сырой продукт (Е)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфинил)метил)-2-метоксифенол, который очищают перекристаллизацией из изопропанола.

Пример 3. (Е)-5-((2,4,6-Триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилдибензилфосфат.

К перемешиваемому раствору 5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенола (1,9 г, 4,8 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) при комнатной температуре добавляют тетрабромид углерода (1,94 г, 1,22 экв.) и триэтиламин (0,728 г, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение 10 мин и затем охлаждают до 0°C на бане со смесью лед-вода. К охлаждаемой реакционной смеси добавляют по каплям дибензилфосфит (1,51 г, 1,2 экв.), растворенный в ацетонитриле (16 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и контролируют с помощью ТСХ. Реакцию обрывают, добавляя по каплям водный дигидрофосфат калия (10 мл, 0,5 М). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический экстракт сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме, получая требуемый продукт.

Пример 4. (Е)-5-(((2,4,6-Триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил)дигидрофосфат.

К перемешиваемому раствору 5-(((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил)дигидрофосфата (4,36 г, 6,7 ммоль) в безводном DCM (40 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляют бром-триметилсилан (2,14 г, 2,1 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение 45 мин и контролируют при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляют водный тиосульфат натрия (1%, 50 мл) и полученную смесь перемешивают в течение еще 5 мин. Органическую фазу отделяют и водную фазу экстрагируют этилацетатом (3×25 мл). Объединенный органический экстракт концентрируют в вакууме, получая сырой 5-(((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил)дигидрофосфат. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиентное элюирование смесью этанол/хлороформ, с получением 1,4 г очищенного продукта, имеющего точку плавления 202-205°C.

Пример 5. (Е)-5-(((2,4,6-Триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил)дигидрофосфат, динатриевая соль.

К перемешиваемому раствору 5-(((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил)дигидрофосфата (1,35 г) в диметиловом эфире этиленгликоля (125 мл) добавляют 2н. гидроксид натрия (2,4 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч, фильтруют, промывают ацетоном (2×25 мл) и сушат в вакууме, получая 1,45 г динатриевой соли, имеющей точку плавления 152-154°C.

Пример 6. (Е)-5-(((2,4,6-Триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил)диэтилфосфат.

К перемешиваемому раствору 5-(((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил)дигидрофосфата (1,9 г, 4,8 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) при комнатной температуре добавляют тетрабромид углерода (1,94 г, 1,22 экв.) и триэтиламин (0,728 г, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение 10 мин и затем охлаждают до 0°C на бане со смесью лед-вода. К охлаждаемой реакционной смеси по каплям добавляют диэтилфосфит (1,51 г, 1,2 экв.), растворенный в ацетонитриле (16 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и контролируют с помощью ТСХ. Реакцию прекращают добавлением по каплям водного дигидрофосфата калия (10 мл, 0,5 М). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический экстракт сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме, получая требуемый продукт.

Пример 7. Действие соединений формулы I на опухолевые клеточные линии.

Исследовали действие соединений формулы I на опухолевые клетки предстательной железы, ободочной кишки, легкого, поджелудочной железы, головного мозга, почек, желудочно-кишечного тракта, эпидермального, лимфоцитарного происхождения, яичника и молочной железы, используя ряд раковых клеточных линий, перечисленных в табл. 6. Клетки высевали при уровнях плотности $1,0 \times 10^5$ клеток на лунку в шестилуночных планшетах. Клеточные культуры выдерживали при 37°C во влажной атмосфере 5% CO₂.

Клетки 36 различных клеточных линий обрабатывали (Е)-5-(((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенолом (пример 1) или динатриевой солью (Е)-5-(((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил)дигидрофосфата (пример 5) при дозах в диапазоне концентраций от 2 до 10 нМ и определяли жизнеспособность клеток по истечении 96 ч методом исключения с использованием индикатора - трипанового синего красителя. Кроме того, клетки DU-145 обрабатывали тремя дополнительными соединениями по данному изобретению:

(Е)-4-(3-(5-(((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенокси)пропил)морфолином;

(Е)-5-(((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил)-2-(диметиламино)ацетатом и

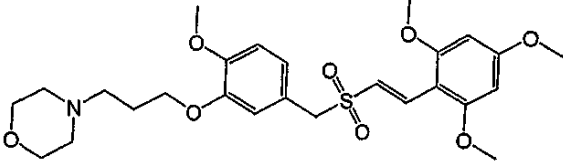
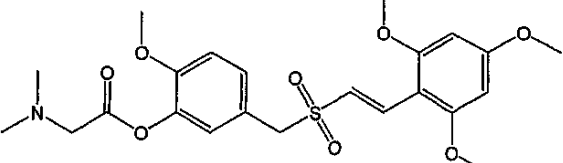
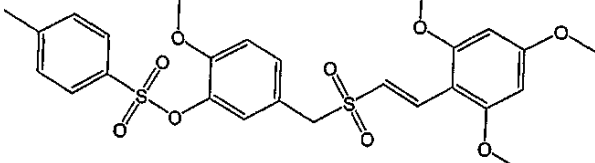
(Е)-5-(((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил)-4-метилбензолсульфонатом, структуры которых приведены в табл. 7.

Результаты представлены в табл. 6 и 7. Значения приводятся в виде GI₅₀, т.е. концентрации (мкМ), необходимой для ингибирования роста (клеток) на 50% по сравнению с клетками, обработанными наполнителем (ДМСО). Символические записи "ER+" и "ER-" обозначают раковые линии молочной железы, которые являются чувствительными (восприимчивыми) или нечувствительными к эстрогену соответственно. Символические записи "AR+" и "AR-" обозначают раковые линии предстательной железы, которые являются чувствительными (восприимчивыми) или нечувствительными к андрогенам соответственно. Символическая запись "NT" указывает на то, что данное соединение не было тестировано по отношению к этой конкретной клеточной линии. Для клеточных линий, отмеченных "*", кривая зависимости доза-ответ для соединения (Е)-5-(((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенола (пример 1) представлена на фиг. 1.

Таблица 6

Клеточная линия	Тип опухоли	Соединение примера 1 GI ₅₀ (мкМ)	Соединение примера 5 GI ₅₀ (мкМ)
BT20	Молочная железа (Er-)	0,08	0,008
T47D	Молочная железа (Er+)	0,01	не опред.
MCF-7	Молочная железа (Er+)	0,01	не опред.
DU145	Простата (Ar-)	0,005	0,005
LNCAP	Простата (Ar+)	0,01	не опред.
PC-3	Простата (Ar+)	0,005	не опред.
OV-CAR-3	Овариальный	0,03	не опред.
Sk-OV-3*	Овариальный	0,004	не опред.
MIA-PACA2	Панкреатический	0,003	0,004
U87	Глиобластома	0,007	0,009
H157	Nsclc	0,007	0,012
A549	Nsclc	0,01	0,02
H187*	Scclc	0,003	не опред.
N417	Scclc	0,003	0,004
AGS	Гастральный	0,005	0,009
RF1	Гастральный	0,003	не опред.
RF48*	Гастральный	0,001	не опред.
CAKI-2	Почечный	0,006	не опред.
COLO-320	Коло-ректальный	0,003	не опред.
DLD-1	Коло-ректальный	0,007	0,012
HCT-116	Коло-ректальный	0,006	не опред.
HCT-15	Коло-ректальный	0,007	0,012
SW480*	Коло-ректальный	0,005	не опред.
SK-MEL-28	Меланома	0,007	0,012
CEM*	Лейкозный	0,004	не опред.
K562	Cml	0,004	не опред.
MOLT-4	T-Лимфобластный:All	0,003	не опред.
Namalwa*	Лимфома Беркитта (B-клетка)	0,003	не опред.
Daudi	Лимфома Беркитта (B-клетка)	0,003	не опред.
Raji	Лимфома Беркитта (B-клетка)	0,001	не опред.
Mes-Sa	Саркома	0,005	не опред.
Mes-Sa/Dx5	Резистентная саркома	0,005	не опред.
Cem	Лейкозный	0,004	не опред.
Cem/C2	Резистентный лейкозный	0,003	не опред.
2008	Овариальный	0,005	не опред.
2008/17/4	Резистентный овариальный	0,006	не опред.

Таблица 7

Название и структура соединения	DU-145 GI ₅₀ (мкМ)
 (E) -4- (3- (5- ((2,4,6- триметоксистирилсульфонил) метил) -2- метоксифенокси) пропил) морфолин	>10
 (E) -5- ((2,4,6-триметоксистирилсульфонил) метил) -2- метоксифенил 2- (диметиламино) ацетат	0,004-0,01
 (E) -5- ((2,4,6-триметоксистирилсульфонил) метил) -2- метоксифенил 4-метилбензолсульфонат	>1

Пример 8. Противолучевое воздействие соединений формулы I на культивируемые здоровые человеческие клетки.

Противолучевое действие соединений формулы I на культивируемые здоровые клетки человека оценивали следующим образом.

Клетки HFL-1 высевали в 24-луночные планшеты при плотности клеток 3000 клеток на 10 мм² в DMEM-среде, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой и антибиотиками. Через 24 ч к клеткам добавляли испытуемое соединение формулы I при концентрациях 0,25; 0,5; 1,0 и 2,0 мкмоль, используя ДМСО в качестве растворителя. Контрольные клетки обрабатывали только ДМСО. Клетки подвергали воздействию испытуемого соединения или ДМСО в течение 24 ч. Затем клетки облучали либо 10 Gy, либо 15 Gy ионизирующего излучения (IR), используя облучатель J.L. Shepherd Mark I Model 30-1, оснащенный цезием-137 в качестве источника.

После облучения среду с испытуемых и контрольных клеток удаляли и заменяли свежей питательной средой без испытуемых соединений или ДМСО. Облученные клетки инкубировали в течение 96 ч и дубликатные лунки трипсинизировали и повторно высевали на 100-мм² чашке для культивирования. Пересейанные клетки культивировали при нормальных условиях с одной заменой свежей среды в течение 3 недель. Число колоний с каждой 100-мм² чашки для культивирования, которое представляло число выживших клеток, определяли по окрашиванию чашек, как описано ниже.

Для визуализации и подсчета колоний, являющихся результатом роста индивидуальных, подвергнутых радиационной защите клеток, среду удаляли и чашки промывали один раз забуференным фосфатом физиологическим раствором при температуре окружающей среды. Клетки окрашивали 1:10 разбавленным модифицированным Giemsa окрашивающим раствором (Sigma) в течение 20 мин. Краску удаляли и чашки промывали водопроводной водой. Чашки сушили на воздухе, подсчитывали число колоний с каждой чашки и определяли среднее значение с дублирующих чашек.

Пример 9. Действие экспозиции ионизирующего излучения на рост здоровых и злокачественных кроветворных клеток-предшественников после предварительной обработки соединениями по данному изобретению.

Действие ионизирующего излучения на здоровые и злокачественные кроветворные клетки-предшественники, которые были предварительно обработаны соединениями по изобретению, определяли, оценивая эффективность клонирования и развитие предварительно обработанных клеток после облучения.

Для получения кроветворных клеток-предшественников получали клетки человеческого костного мозга (ВМС) или периферические гемоциты (РВ) от физиологически здоровых волонтеров или от волонтеров, страдающих острым или хроническим миелоидным лейкозом (AML, CML), центрифугированием в градиенте плотности по методу Ficoll-Нугае и частично обогащали для кроветворных клеток-предшественников, позитивно отбирая $CD34^{+}$ -клетки иммуномагнитными шариками (DynaL A.S., Oslo, Norway). $CD34^{+}$ клетки суспендировали в дополненной альфа-среде и инкубировали с мышинным антителом против НРСА-I при разбавлении 1:20, 45 мин при 4°C при осторожном опрокидывании пробирок. Клетки промывали $\times 3$ в дополненной альфа-среде и затем инкубировали с шариками, покрытыми Fc-фрагментом козляного противомышиного IgG_1 (75 мкл иммуношариков/107 $CD34^{+}$ -клеток). После инкубирования в течение 45 мин (4°C) клетки, сцепленные с шариками, позитивно отбирают, используя концентратор магнитных частиц, в соответствии с инструкциями производителя.

2×10^4 $CD34^{+}$ -клеток инкубировали в пробирках из полипропилена объемом 5 мл (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) в суммарном объеме 0,4 мл среды Дульбекко, модифицированной по способу Исков (IMDM), содержащей 2% человеческой АВ сыворотки и 10 мМ Нерес буфера. К клеткам добавляли испытуемые соединения формулы I при четырех различных концентрациях (0,25, 0,5, 1,0 и 2,0 мкМ). Контрольные клетки получали только ДМСО. Клетки инкубировали в течение 20-24 ч и облучали 5 Gy или 10 Gy ионизирующего излучения.

Сразу после облучения среду удаляли и заменяли свежей средой без испытуемого соединения или ДМСО. Через 24 ч после облучения получали обработанные и контрольные клетки для посева в культуру ступков плазмы или метилцеллюлозную культуру. Клетки (1×10^4 $CD34^{+}$ -клеток на чашку) перед посевом не промывали.

Оценку эффективности клонирования и развития обработанных кроветворных клеток-предшественников осуществляли в основном по способу, сообщаемому в публикации Gewirtz et al., Science 242, 1303-1306 (1988), содержание которой входит в настоящее описание в виде ссылки.

Пример 10. Очистка костного мозга ионизирующим излучением после предварительной обработки соединениями по изобретению.

Костный мозг извлекали из подвздошных костей индивидуума под общей анестезией в операционной, используя стандартные технологии. Множественные аспирации забирали в обработанные гепарином шприцы. Извлекали достаточную массу костного мозга с тем, чтобы индивидуум мог получить от около 4×10^8 до 8×10^8 обработанных клеток костного мозга на 1 кг массы тела. Таким образом, забирали от около 750 до 1000 мл костного мозга. Полученный путем аспирации костный мозг сразу переносили в среду для транспортировки (TC-199, Gibco, Grand Island, New York), содержащую 10000 единиц гепарина без консерванта на 100 мл среды. Полученный аспирацией костный мозг последовательно фильтровали через три сита с прогрессирующе более тонкой структурой, получая суспензию клеток, свободную от клеточных агрегатов, инородных веществ и частиц кости. Затем отфильтрованный костный мозг подвергали дальнейшей обработке в автоматизированном сепараторе клеток (например, процессор клеток типа Cobe 2991 Cell), который готовит продукт "лейкоцитарная пленка" (т.е. лейкоциты, свободные от эритроцитов и тромбоцитов). Затем препарат-«лейкоцитарную пленку» помещали в переносной контейнер для дальнейшей переработки и хранения. Препарат может храниться до очистки в жидком азоте, используя обычные процедуры. Альтернативно, очистку можно осуществить сразу, затем очищенный костный мозг может храниться в замороженном состоянии в жидком азоте до того, как все будет готово для трансплантации.

Процедуру очистки выполняли следующим образом. Клетки в препарате-лейкоцитарной пленке доводят до концентрации около 2×10^7 /мл в TC-199, содержащей около 20% аутогенной плазмы. Соединения по изобретению, например, при концентрациях от 0,25 до 2,0 мкМ добавляли в переносные контейнеры, содержащие суспензию клеток, и инкубировали в водяной бане, находящейся при 37°C , в течение 20-24 ч при осторожном встряхивании. Затем переносные контейнеры подвергали ионизирующему излучению 5-10 Gy. Рекомбинантные человеческие гемопоэтические факторы роста, например gH IL-3 или gH GM-CSF , могут быть добавлены в суспензию для стимуляции роста кроветворных неоплазм и тем самым увеличится их чувствительность к ионизирующему излучению.

Затем клетки могут быть либо заморожены в жидком азоте, либо промыты один раз при 4°C в TC-199, содержащей около 20% аутогенной плазмы. Затем промытые клетки вводили в индивидуума. Следует позаботиться о работе в стерильных условиях везде, где это возможно, и всегда скрупулезно поддерживать выполнение асептических мер.

Пример 11. Защита здоровых человеческих фибробластов от цитотоксичности паклитаксела посредством соединений формулы I.

Клетки HFL-1 высевали в планшеты, при плотности клеток $1,0 \times 10^5$ на лунку, за 24 ч до добавления лекарственного средства. Клетки предварительно обрабатывали соединением формулы I (2,0 мкМ) в течение 8 ч и затем подвергали воздействию паклитаксела (250 мкМ). Другие клетки обрабатывали только паклитакселом или обоими средствами одновременно. Через 96 ч после воздействия паклитаксела клетки пересчитывали методом исключения с использованием красителя-трипанового синего, используя гемо-

цитометр. Цитозащитную активность можно оценить путем сравнения числа жизнеспособных клеток после обработки соединением формулы I и паклитакселом, деленного на число жизнеспособных клеток, оставшихся после обработки только паклитакселом.

Пример 12. Защита здоровых человеческих фибробластов от цитотоксичности противоракового средства.

Клетки HFL-1 высевали в планшеты, при плотности клеток $1,0 \times 10^5$, в 1 мл среды. Через 24 ч после посева к среде добавляли 2,0 мкМ соединения формулы I. После 24-часовой предварительной инкубации с соединением формулы I к клеткам добавляли различные цитотоксические средства, выбранные из перечня, представленного в табл. 8.

Через 96 ч после воздействия цитотоксического средства определяли число жизнеспособных клеток методом исключения с использованием красителя-трипанового синего, используя гемоцитометр. "Коэффициент (степень) защиты" представляет собой число жизнеспособных клеток после обработки соединением формулы I и выбранным цитотоксическим средством, деленное на число жизнеспособных клеток, оставшихся после обработки только цитотоксическим средством. Коэффициент защиты, равный 3 и более, считают высоко значимым, в то время как коэффициент защиты, равный 1,5-2, считают менее значимым.

Таблица 8

Лекарственное средство	Терапевтическая концентрация (мкМ)	Механизм действия
паклитаксел	0,25	антимитотическое
винкристин	0,25	антимитотическое
камптотecin	0,5	ингибитор топоизомеразы I
этопозид	3,0	ингибитор топоизомеразы II
митоксантрон	0,3	ингибитор топоизомеразы II
доксорубин	0,4	ингибитор топоизомеразы II
5-фторурацил	20	антиметаболит ДНК
цисплатин	5,0	алкилирующий агент

Пример 13. Защита здоровых человеческих фибробластов от цитотоксичности винкристина соединениями формулы I.

Клетки HFL-1 обрабатывали 0-250 мкМ винкристина и, необязательно, препаратом, содержащим 2,0 мкМ соединения формулы I, либо за 24 ч до, либо после обработки винкристином, либо одновременно с обработкой винкристином. Жизнеспособность клеток оценивали через 96 ч после введения винкристина.

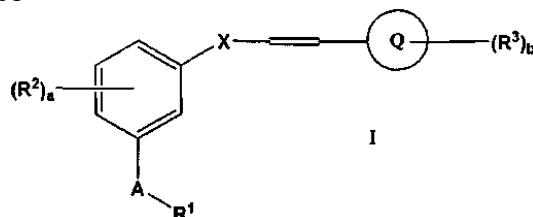
Пример 14. Защита мышей от токсичности паклитаксела с использованием соединения формулы I.

Мышей-самок, линии ICR, возраста 10-12 недель (Taconic) разделяли на группы, подлежащие следующим обработкам, и эти группы животных получали внутрибрюшинные инъекции 50 мг/кг соединения формулы I, растворенного в ДМСО, и/или 150 мг/кг паклитаксела (Taxol, Sigma Chemical Co.), растворенного в ДМСО. Соединение формулы I вводили за 24 ч до введения паклитаксела, за 4 ч до введения паклитаксела или одновременно с паклитакселом. Контрольные животные получали только паклитаксел или только соединение формулы I. Смертность оценивали через 48 и 144 ч после инъекции паклитаксела.

Все цитируемые материалы включены в настоящее описание в виде ссылки. Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах, не выходящих за рамки существа или существенных признаков изобретения и поэтому следует ссылаться на нижеследующую формулу изобретения, а не на предшествующее описание, в качестве индикации объема данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



в которой А представляет собой -S- или -O-;

R¹ выбран из группы, состоящей из -H, -C(=O)R^W, -SO₂R^W, -((C₁-C₆)гидрокарбилен)R^Z и -P(=O)(OR^V)₂;

каждый R^V независимо выбран из группы, состоящей из -H и -(C₁-C₇)гидрокарбила;

R^W выбран из группы, состоящей из -(C₁-C₇)гидрокарбила, NR^V₂, -OR^V, галоген(C₁-C₃)алкила, -NR^VCR^VR^a-C(=O)-Rⁿ, -CR^VR^a-N(R^V)-R^c, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного арил(C₁-C₃)алкила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного гетероарил(C₁-C₃)алкила, замещенного и незамещенного гетероцикла, замещенного и незамещенного гетероцикл(C₁-C₃)алкила, -((C₁-C₃)алкилен)-P(=O)(OR^V)₂, -(C₁-C₃)перфторалкилен-N(CH₃)₂, -(C₁-C₃)алкилен-N((C₁-C₃)алкил)₂, -(C₁-C₃)алкилен-N⁺((C₁-C₃)алкил)₃, -(C₁-C₃)алкилен-N⁺(CH₂CH₂OH)₃, -((C₁-C₄)алкилен)-C(=O)галогена, -(C₁-C₄)перфторалкилен-CO₂R^V, -((C₁-C₃)алкилен)-C(=O)OR^V и -((C₁-C₃)алкилен)-OC(=O)-((C₁-C₃)алкилен)-C(=O)R^V;

R^V выбран из группы, состоящей из -OR^V, -NR^V₂ и -(C₁-C₆)алкила;

R^Z выбран из группы, состоящей из -C(=O)R^V, -NR^VCR^VR^a-C(=O)-Rⁿ, -NR^V₂, -OR^V, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного гетероцикл(C₁-C₃)алкила и -C(=O)(C₁-C₃)алкила;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -H, -(C₁-C₆)алкила, -(C₁-C₆)гетероалкила, -(CH₂)₃-NH-C(NH₂)(=NH), -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂COOH, -(CH₂)₂COOH, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного арил(C₁-C₃)алкила, замещенного и незамещенного гетероцикла и замещенного и незамещенного гетероцикл(C₁-C₃)алкила;

каждый Rⁿ независимо выбран из группы, состоящей из -OR^V, -NR^V₂ и присоединенного по N-концу пептидного остатка, содержащего от 1 до 3 аминокислот, в котором концевая карбоксильная группа пептидного остатка присутствует в виде функциональной группы, выбранной из группы, состоящей из -CO₂R^V и -C(=O)NR^V₂;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из -H и присоединенного по C-концу пептидного остатка, содержащего от 1 до 3 аминокислот, в котором концевая аминогруппа пептидного остатка присутствует в виде функциональной группы, выбранной из группы, состоящей из -NH₂, -NHC(=O)(C₁-C₆)алкила, -NH(C₁-C₆)алкила, -NH((C₁-C₆)алкил)₂ и -NHC(=O)O(C₁-C₇)гидрокарбила;

Q представляет собой арил или гетероарил;

каждый R² и R³ независимо выбран из группы, состоящей из галогена; -(C₁-C₇)гидрокарбила, -C(=O)R^V, -NR^V₂, -NHC(=O)R^V, -NHSO₂R^V, -NHR^a, -NHCR^VR^aC(=O)Rⁿ, -NHSO₂R^V, -C(=O)OR^V, -C(=O)NHR^V, -NO₂, -CN, -OR^V, -P(=O)(OR^V)₂, -C(=NH)NH₂, диметиламино(C₂-C₆)алкокси, -NHC(=NR^V)NHR^V, -(C₁-C₆)галогеналкила и -(C₁-C₆)галогеналкокси;

две группы R^V на P(=O)(OR^V)₂ и -NR^V₂ могут необязательно образовывать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое может дополнительно необязательно быть конденсировано с арильным или карбоциклическим кольцом;

a равно 0, 1, 2 или 3;

b равно 0, 1, 2 или 3;

конфигурация заместителей относительно экзоциклической углерод-углеродной двойной связи представляет собой либо E-, либо Z-;

X представляет собой -C*(R^x)Y- или -NR^x-Z-;

Y представляет собой -SO₂-;

Z представляет собой -SO₂-;

R^x выбран из группы, состоящей из -H, -(C₁-C₆)алкила и -C(=O)(C₁-C₆)алкила; и

* указывает, что, когда R^x является другим, чем -H, конфигурация заместителей при обозначенном углеродном атоме представляет (R)-, (S)- или любую смесь (R)- и (S)-,

или соль такого соединения;

при условии, что:

(a) когда А представляет собой -O- и R¹ представляет собой -H,

b больше чем 0 и

R³ является другим, чем (C₁-C₆)алкил, -OH и -NO₂;

(b) когда X представляет собой $-NR^x-Z-$ и A представляет собой $-O-$, R^z является другим, чем $-C(=O)R^v$, $-NR^v_2$ и незамещенный арил; и R^w является другим, чем $-(C_1-C_6)$ алкил; и

(c) когда X представляет собой $-C^*H(R^x)Y-$ и A представляет собой $-O-$, R^z является другим, чем $-NR^v_2$ и незамещенный арил; и R^w является другим, чем $-(C_1-C_7)$ гидрокарбил;

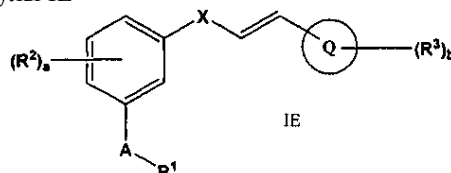
где арил означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую один, два или три кольца; гетероцикл означает моно- или полигетероциклическую кольцевую систему, содержащую углеродные атомы и по крайней мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, и где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены;

гетероарил означает моноциклическую или полициклическую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую по крайней мере одно ароматическое кольцо и необязательно одно или несколько частично насыщенных колец; и

где арил, гетероарил и гетероцикл, указанные в определениях R^1 , R^v , R^w , R^z и R^a являются независимо необязательно замещенными и где заместители независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, $-(C_1-C_7)$ гидрокарбила, гетероцикла, $-C(=O)R^v$, $-NR^v_2$, $-NHC(=O)R^v$, $-NHSO_2R^v$, $-NHR^a$, $-NHCR^vR^aC(=O)R^n$, $-NHSO_2R^v$, $-C(=O)OR^v$, $-C(=O)NHR^v$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^v$, $-P(=O)(OR^v)_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-O(C_2-C_6)$ алкилен- NR^v_2 , $-(C_2-C_6)$ алкилен- NR^v_2 , $-SO_2-NR^v_2$, $-NHC(=NR^v)NHR^v$, $-(C_1-C_6)$ галогеналкила и $-(C_1-C_6)$ галогеналкокси.

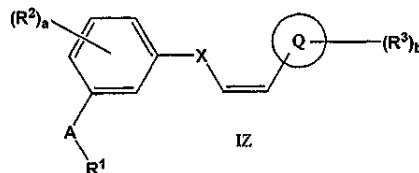
2. Соединение по п.1, где Q представляет собой арил.

3. Соединение по п.1 формулы IE



где экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (E)-конфигурации и R^1 , R^2 , R^3 , A, a, b, X и Q определены в п.1, или его соль.

4. Соединение по п.1 формулы IZ

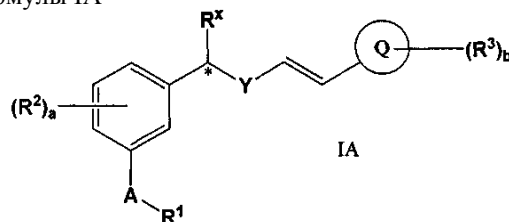


где экзоциклическая углерод-углеродная двойная связь находится в (Z)-конфигурации и R^1 , R^2 , R^3 , A, a, b, X и Q определены в п.1, или его соль.

5. Соединение по п.1, где сумма a и b равна по крайней мере 2.

6. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой H.

7. Соединение по п.1 формулы IA



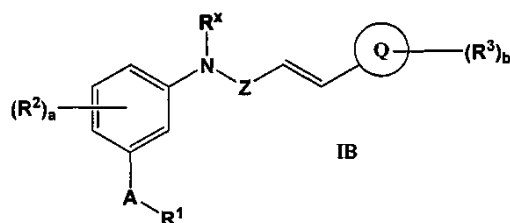
где R^2 , R^3 , A, a, b и Q определены в п.1;

R^1 выбран из группы, состоящей из $-H$, $-P(=O)(OR^v)_2$, $-C(=O)R^w$, SO_2R^w и $-((C_1-C_6)$ гидрокарбилен) R^z ; Y представляет собой $-SO_2-$;

* указывает, что, когда R^x является другим, чем $-H$, конфигурация заместителей на обозначенном атоме углерода представляет (R)-, (S)- или любую смесь (R)- и (S)-; и

R^x выбран из группы, состоящей из $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкила и $-C(=O)(C_1-C_6)$ алкила, или его соль.

8. Соединение по п.1 формулы IB



где R^2 , R^3 , A, a, b и Q определены в п.1;

R^1 выбран из группы, состоящей из -H, $-P(=O)(OR^v)_2$, $-C(=O)R^w$, $-((C_1-C_6)\text{гидрокарбилен})R^z$ и $-SO_2R^w$;

Z представляет собой $-SO_2-$ и

R^x выбран из группы, состоящей из -H, $-(C_1-C_6)\text{алкила}$ и $-C(=O)(C_1-C_6)\text{алкила}$, или его соль.

9. Соединение по п.7 или 8, где R^x представляет собой -H.

10. Соединение по любому из пп.7, 8 или 9, где R^1 представляет собой H.

11. Соединение по любому из пп.7, 8 или 9, где R^1 представляет собой $-P(=O)(OR^v)_2$.

12. Соединение по любому из пп.7, 8 или 9, где R^1 представляет собой $-C(=O)R^w$.

13. Соединение по любому из пп.7, 8 или 9, где R^1 представляет собой $-SO_2R^w$.

14. Соединение по любому из пп.7, 8 или 9, где R^1 представляет собой $-((C_1-C_6)\text{гидрокарбилен})R^z$.

15. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенола;

(E)-5-(2,4,6-триметоксистирилсульфонамидо)-2-метоксифенола;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилдигидрофосфата;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилдиэтилфосфата;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилдибензилфосфата;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетата;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилбензоата;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоата;

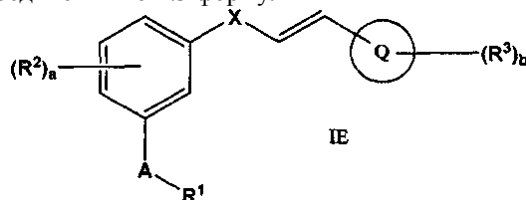
(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенилметилсукцината;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-2-(диметиламино)ацетата;

(E)-5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифенил-4-метилбензолсульфоната;

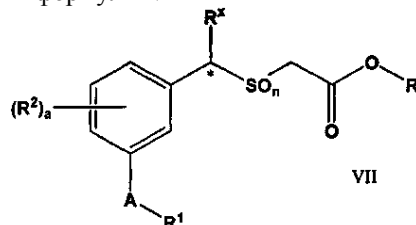
(E)-4-(3-(5-((2,4,6-триметоксистирилсульфонил)метил)-2-метоксифеноксипропил)морфолина и его соли.

16. Способ получения соединения по п.3 формулы IE



или его соли; включающий следующие стадии:

(а) взаимодействие соединения формулы VII



где n равно 2;

R представляет собой -H;

A представляет собой -S- или -O-;

R^1 выбран из группы, состоящей из -H, $-C(=O)R^w$, $-SO_2R^w$, $-(C_1-C_6)\text{гидрокарбилен})R^z$ и $-P(=O)(OR^v)_2$; каждый R^v независимо выбран из группы, состоящей из -H и $-(C_1-C_7)\text{гидрокарбила}$;

R^w выбран из группы, состоящей из $-(C_1-C_7)\text{гидрокарбила}$, NR^v_2 , $-OR^v$, галоген(C_1-C_3 -алкила), $-NR^vCR^vR^a-C(=O)-R^n$, $-CR^vR^a-N(R^v)-R^c$, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного арил(C_1-C_3)алкила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного гетероарил(C_1-C_3)алкила, замещенного и незамещенного гетероцикла, замещенного и незамещенного гетероцикл(C_1-C_3)алкила, $-((C_1-C_3)\text{алкилен})-P(=O)(OR^v)_2$, $-(C_1-C_3)\text{перфторалкилен}-N(CH_3)_2$,

$-(C_1-C_3)\text{алкилен}-N^+((C_1-C_3)\text{алкил})_3$, $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-N^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$, $-((C_1-C_4)\text{алкилен})-\text{C}(=\text{O})\text{галогена}$, $-(C_1-C_4)\text{перфторалкилен}-\text{CO}_2R^v$, $-((C_1-C_3)\text{алкилен})-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^v$ и $-((C_1-C_3)\text{алкилен})-\text{OC}(=\text{O})-((C_1-C_3)\text{алкилен})-\text{C}(=\text{O})R^v$;

R^v выбран из группы, состоящей из $-\text{OR}^v$, $-\text{NR}^v_2$ и $-(C_1-C_6)\text{алкила}$;

R^z выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(=\text{O})R^v$, $-\text{NR}^v\text{CR}^vR^a-\text{C}(=\text{O})-R^n$, $-\text{NR}^v_2$, $-\text{OR}^v$, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила и $-\text{C}(=\text{O})(C_1-C_3)\text{алкила}$;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$, $-(C_1-C_6)\text{алкила}$, $-(C_1-C_6)\text{гетероалкила}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)(=\text{NH})$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного арил $(C_1-C_3)\text{алкила}$, замещенного и незамещенного гетероцикла и замещенного и незамещенного гетероцикл $(C_1-C_3)\text{алкила}$;

каждый R^n независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{OR}^v$, $-\text{NR}^v_2$, и присоединенного по N-концу пептидного остатка, содержащего от 1 до 3 аминокислот, в котором концевая карбоксильная группа пептидного остатка присутствует в виде функциональной группы, выбранной из группы, состоящей из $-\text{CO}_2R^v$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^v_2$;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$ и присоединенного по C-концу пептидного остатка, содержащего от 1 до 3 аминокислот, в котором концевая аминогруппа пептидного остатка присутствует в виде функциональной группы, выбранной из группы, состоящей из $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})(C_1-C_6)\text{алкила}$, $-\text{NH}(C_1-C_6)\text{алкила}$, $-\text{NH}(C_1-C_6)\text{алкил})_2$ и $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(C_1-C_7)\text{гидрокарбила}$;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-(C_1-C_7)\text{гидрокарбила}$, $-\text{C}(=\text{O})R^v$, $-\text{NR}^v_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})R^v$, $-\text{NHSO}_2R^v$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{NHCR}^vR^a\text{C}(=\text{O})R^n$, $-\text{NHSO}_2R^v$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^v$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^v$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^v$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^v)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, диметиламино $(C_2-C_6)\text{алкокси}$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^v)\text{NHR}^v$, $-(C_1-C_6)\text{галогеналкила}$ и $-(C_1-C_6)\text{галогеналкокси}$;

две группы R^v на $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^v)_2$ и $-\text{NR}^v_2$ могут необязательно образовать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое дополнительно необязательно может быть конденсировано с арильным или карбоциклическим кольцом;

а равно 0, 1, 2 или 3;

R^x выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$, $-(C_1-C_6)\text{алкила}$ и $-\text{C}(=\text{O})(C_1-C_6)\text{алкила}$; и

* указывает, что, когда R^x является другим, чем $-\text{H}$, конфигурация заместителей при обозначенном углеродном атоме представляет (R)-, (S)- или любую смесь (R)- и (S)-,

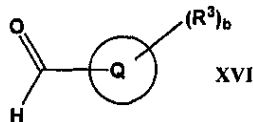
или его соли;

при условии, что

R^z является другим, чем $-\text{NR}^v_2$ и незамещенный арил; и

R^w является другим, чем $-(C_1-C_7)\text{гидрокарбил}$;

с соединением формулы XVI



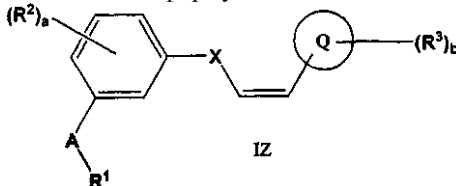
где Q представляет собой арил или гетероарил;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-(C_1-C_7)\text{гидрокарбила}$, $-\text{C}(=\text{O})R^v$, $-\text{NR}^v_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})R^v$, $-\text{NHSO}_2R^v$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{NHCR}^vR^a\text{C}(=\text{O})R^n$, $-\text{NHSO}_2R^v$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^v$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^v$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^v$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^v)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, диметиламино $(C_2-C_6)\text{алкокси}$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^v)\text{NHR}^v$, $-(C_1-C_6)\text{галогеналкила}$ и $-(C_1-C_6)\text{галогеналкокси}$; и

b равно 0, 1, 2 или 3; и

(b) выделение соединения формулы IE или его соли, где X представляет собой $-\text{C}^*\text{H}(\text{R}^x)\text{Y}-$ и Y представляет собой $-\text{SO}_2-$, из реакционных продуктов.

17. Способ получения соединения по п.4 формулы IZ

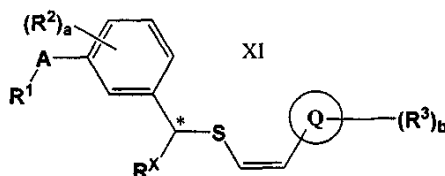


или его соли;

где A представляет собой $-\text{O}-$;

включающий следующие стадии:

(a) взаимодействие соединения формулы XI



где А представляет собой -O-;

R^1 выбран из группы, состоящей из -H, $-C(=O)R^w$, $-SO_2R^w$, $-(C_1-C_6\text{-гидрокарбилен})R^z$ и $-P(=O)(OR^v)_2$;

каждый R^v независимо выбран из группы, состоящей из -H и $-(C_1-C_7\text{-гидрокарбила})$;

R^w выбран из группы, состоящей из $-(C_1-C_7\text{-гидрокарбила})$, NR^v_2 , $-OR^v$, галоген(C_1-C_3 -алкила), $-NR^vCR^vR^a-C(=O)-R^n$, $-CR^vR^a-N(R^v)-R^c$, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного арил(C_1-C_3 -алкила), замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного гетероарил(C_1-C_3 -алкила), замещенного и незамещенного гетероцикла, замещенного и незамещенного гетероцикл(C_1-C_3 -алкила), $-((C_1-C_3\text{-алкилен})-P(=O)(OR^v)_2)$, $-(C_1-C_3\text{-перфторалкилен})-N(CH_3)_2$, $-(C_1-C_3\text{-алкилен})-N^+((C_1-C_3\text{-алкил})_3)$, $-(C_1-C_3\text{-алкилен})-N^+(CH_2CH_2OH)_3$, $-((C_1-C_4\text{-алкилен})-C(=O)\text{-галогена})$, $-(C_1-C_4\text{-перфторалкилен})-CO_2R^v$, $-((C_1-C_3\text{-алкилен})-C(=O)OR^v)$ и $-((C_1-C_3\text{-алкилен})-OC(=O)-((C_1-C_3\text{-алкилен})-C(=O)R^v))$;

R^v выбран из группы, состоящей из $-OR^v$, $-NR^v_2$ и $-(C_1-C_6\text{-алкила})$;

R^z выбран из группы, состоящей из $-C(=O)R^v$, $-NR^vCR^vR^a-C(=O)-R^n$, $-NR^v_2$, $-OR^v$, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила и $-C(=O)(C_1-C_3\text{-алкила})$;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -H, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_1-C_6\text{-гетероалкила})$, $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)(=NH)$, $CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_2COOH$, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного арил(C_1-C_3 -алкила), замещенного и незамещенного гетероцикла и замещенного и незамещенного гетероцикл(C_1-C_3 -алкила);

каждый R^n независимо выбран из группы, состоящей из $-OR^v$, $-NR^v_2$ и присоединенного по N-концу пептидного остатка, содержащего от 1 до 3 аминокислот, в котором концевая карбоксильная группа пептидного остатка присутствует в виде функциональной группы, выбранной из группы, состоящей из $-CO_2R^v$ и $-C(=O)NR^v_2$;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из -H и присоединенного по C-концу пептидного остатка, содержащего от 1 до 3 аминокислот, в котором концевая аминогруппа пептидного остатка присутствует в виде функциональной группы, выбранной из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NHC(=O)(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})_2$ и $-NHC(=O)O(C_1-C_7\text{-гидрокарбила})$;

Q представляет собой арил или гетероарил;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-(C_1-C_7\text{-гидрокарбила})$, $-C(=O)R^v$, $-NR^v_2$, $-NHC(=O)R^v$, $-NHSO_2R^v$, $-NHR^a$, $-NHCR^vR^aC(=O)R^n$, $-NHSO_2R^v$, $-C(=O)OR^v$, $-C(=O)NHR^v$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^v$, $-P(=O)(OR^v)_2$, $-C(=NH)NH_2$, диметиламино(C_2-C_6 -алкокси), $-NHC(=NR^v)NHR^v$, $-(C_1-C_6\text{-галогеналкила})$ и $-(C_1-C_6\text{-галогеналкокси})$;

две группы R^v на $P(=O)(OR^v)_2$ и $-NR^v_2$ могут необязательно образовывать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое дополнительно может необязательно быть конденсировано с арильным или карбоциклическим кольцом;

a равно 0, 1, 2 или 3;

b равно 0, 1, 2 или 3;

конфигурация экзоциклической углерод-углеродной двойной связи представляет Z-;

R^x выбран из группы, состоящей из -H, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$ и $-C(=O)(C_1-C_6\text{-алкила})$; и

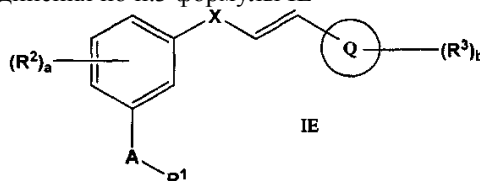
* указывает, что, когда R^x является другим, чем -H, конфигурация заместителей при обозначенном углеродном атоме представляет (R)-, (S)- или любую смесь (R)- и (S)-,

или его соль;

с окислителем, способным окислить сульфид в сульфон; и

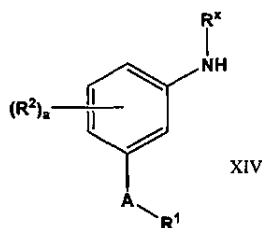
b) выделение соединения формулы IZ или его соли, где X представляет собой $-C^*H(R^x)Y-$ и Y представляет собой $-SO_2-$, из реакционных продуктов.

18. Способ получения соединения по п.3 формулы IE



или его соли, включающий следующие стадии:

(a) взаимодействие соединения формулы XIV



где А представляет собой -S- или -O-;

R¹ выбран из группы, состоящей из -H, -C(=O)R^w, -SO₂R^w, -(C₁-C₆-гидрокарбилен)R^z и -P(=O)(OR^v)₂;

каждый R^v независимо выбран из группы, состоящей из -H и -(C₁-C₇)гидрокарбила;

R^w выбран из группы, состоящей из -(C₁-C₇)гидрокарбила, NR^v₂, -OR^v, галоген(C₁-C₃-алкила), -NR^vCR^vR^a-C(=O)-Rⁿ, -CR^vR^a-N(R^v)-R^c, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного арил(C₁-C₃)алкила, замещенного и незамещенного гетероарила, замещенного и незамещенного гетероарил(C₁-C₃)алкила, замещенного и незамещенного гетероцикла, замещенного и незамещенного гетероцикл(C₁-C₃)алкила, -((C₁-C₃)алкилен)-P(=O)(OR^v)₂, -(C₁-C₃)перфторалкилен-N(CH₃)₂, -(C₁-C₃)алкилен-N⁺((C₁-C₃)алкил)₃, -(C₁-C₃)алкилен-N⁺(CH₂CH₂OH)₃, -((C₁-C₄)алкилен)-C(=O)-галогена, -(C₁-C₄)перфторалкилен-CO₂R^v, -((C₁-C₃)алкилен)-C(=O)OR^v и -((C₁-C₃)алкилен)-OC(=O)-((C₁-C₃)алкилен)-C(=O)R^y;

R^y выбран из группы, состоящей из -OR^v, -NR^v₂ и -(C₁-C₆)алкила;

R^z выбран из группы, состоящей из -C(=O)R^y, -NR^vCR^vR^a-C(=O)-Rⁿ, -NR^v₂, -OR^v, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного гетероарила и -C(=O)(C₁-C₃)алкила;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -H, -(C₁-C₆)алкила, -(C₁-C₆)гетероалкила, -(CH₂)₃-NH-C(NH₂)(=NH), CH₂C(=O)NH₂, -CH₂COOH, -(CH₂)₂COOH, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного арил(C₁-C₃)алкила, замещенного и незамещенного гетероцикла и замещенного и незамещенного гетероцикл(C₁-C₃)алкила;

каждый Rⁿ независимо выбран из группы, состоящей из -OR^v, -NR^v₂ и присоединенного по N-концу пептидного остатка, содержащего от 1 до 3 аминокислот, в котором концевая карбоксильная группа пептидного остатка присутствует в виде функциональной группы, выбранной из группы, состоящей из -CO₂R^v и -C(=O)NR^v₂;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из -H и присоединенного по C-концу пептидного остатка, содержащего от 1 до 3 аминокислот, в котором концевая аминогруппа пептидного остатка присутствует в виде функциональной группы, выбранной из группы, состоящей из -NH₂, -NHC(=O)(C₁-C₆)алкила; -NH(C₁-C₆)алкила, -NH(C₁-C₆-алкил)₂ и -NHC(=O)O(C₁-C₇)гидрокарбила;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -(C₁-C₇)гидрокарбила, -C(=O)R^v, -NR^v₂, -NHC(=O)R^v, -NHCO₂R^v, -NHR^a, -NHCR^vR^a-C(=O)Rⁿ, -NHCO₂R^v, -C(=O)OR^v, -C(=O)NHR^v, -NO₂, -CN, -OR^v, -P(=O)(OR^v)₂, -C(=NH)NH₂, диметиламино(C₂-C₆)алкокси, -NHC(=NR^v)NHR^v, -(C₁-C₆)галогеналкила и -(C₁-C₆)галогеналкокси;

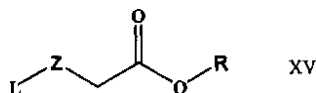
две группы R^v на P(=O)(OR^v)₂ и -NR^v₂ могут необязательно образовывать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое, кроме того, может быть необязательно конденсировано с арильным или карбоциклическим кольцом;

а равно 0, 1, 2 или 3;

R^x выбран из группы, состоящей из -H, -(C₁-C₆)алкила и -C(=O)(C₁-C₆)алкила;

или его соль;

с соединением формулы XV

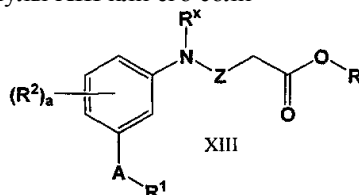


где R представляет собой -(C₁-C₆)алкил;

L представляет собой галоген и

Z представляет собой -SO₂-;

с получением соединения формулы XIII или его соли

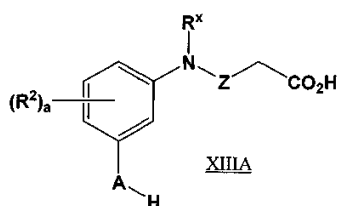


где R представляет собой -(C₁-C₆)алкил;

(b) гидролиз соединения формулы XIII, полученного на стадии (а), с получением соединения формулы XIII, где R представляет собой -H;

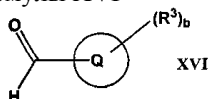
(с) необязательно, если R¹ представляет собой защитную группу, включающую -Si[(C₁-C₆)алкил]₃

или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкил}]_3$, удаление указанной защитной группы с получением соединения формулы XIIIА



где A, R^2 , R^x и Z определены выше;

(d) связывание либо соединения формулы XIII со стадии (a), либо соединения формулы XIIIА со стадии (c) с ароматическим альдегидом формулы XVI



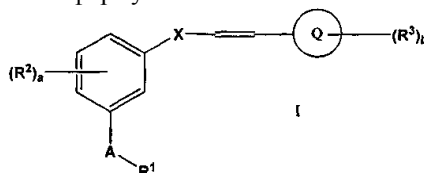
где Q представляет собой арил или гетероарил;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{гидрокарбила}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^v$, $-\text{NR}^v_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^v$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^v$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{NHCR}^v\text{R}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^n$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^v$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^v$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^v$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^v$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^v)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, диметиламино $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкокси}$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^v)\text{NHR}^v$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{галогеналкила}$ и $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{галогеналкокси}$; и

b равно 0, 1, 2 или 3;

(e) выделение соединения формулы IE или его соли, где X представляет собой $-\text{NR}^x\text{-Z-}$, или его соли.

19. Способ получения соединения формулы I



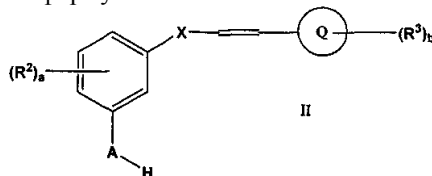
или его соли,

где R^2 , R^3 , X, A, Q, a и b определены в п.1;

R^1 представляет собой $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^v)_2$ и

R^v представляет собой $-(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{гидрокарбил}$, включающий следующие стадии:

(a) взаимодействие соединения формулы II



где A представляет собой $-\text{S-}$ или $-\text{O-}$;

каждый R^v независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$ и $-(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{гидрокарбила}$;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкила}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{гетероалкила}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-C}(\text{NH}_2)(=\text{NH})$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, замещенного и незамещенного арила, замещенного и незамещенного арил $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{алкила}$, замещенного и незамещенного гетероциклила и замещенного и незамещенного гетероциклил $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{алкила}$;

каждый R^n независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{OR}^v$, $-\text{NR}^v_2$ и присоединенного к N-концу пептидного остатка, содержащего от 1 до 3 аминокислот, в котором концевая карбоксильная группа пептидного остатка присутствует в виде функциональной группы, выбранной из группы, состоящей из $-\text{CO}_2\text{R}^v$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^v_2$;

Q представляет собой арил или гетероарил;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{гидрокарбила}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^v$, $-\text{NR}^v_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^v$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^v$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{NHCR}^v\text{R}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^n$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^v$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^v$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^v$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^v$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^v)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, диметиламино $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкокси}$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^v)\text{NHR}^v$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{галогеналкила}$ и $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{галогеналкокси}$;

две группы R^v на $-\text{NR}^v_2$ могут необязательно образовать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое дополнительно необязательно может быть конденсировано с арильным или карбоциклическим кольцом;

a равно 0, 1, 2 или 3;

b равно 0, 1, 2 или 3;

конфигурация заместителей относительно экзоциклической углерод-углеродной двойной связи представляет либо E-, либо Z-;

X представляет собой $-C^*H(R^x)Y-$ или $-NR^x-Z-$;

Y представляет собой $-SO_2-$;

Z представляет собой $-SO_2-$;

R^x выбран из группы, состоящей из $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкила и $-C(=O)(C_1-C_6)$ алкила; и

* указывает, что, когда R^x является другим, чем $-H$, конфигурация заместителей при обозначенном углеродном атоме представляет (R)-, (S)- или любую смесь (R)- и (S)-,

или его соль;

при условии, что:

(а) когда A представляет собой $-O-$ и R^1 представляет собой $-H$, b больше чем 0 и R^3 является другим, чем (C_1-C_6) алкил, $-OH$ и $-NO_2$;

(б) когда X представляет собой $-NR^x-Z-$ и A представляет собой $-O-$, R^z является другим, чем $-C(=O)R^y$, $-NR^v_2$ и незамещенный арил; и

(с) когда X представляет собой $-C^*H(R^x)Y-$ и A представляет собой $-O-$, R^z является другим, чем $-NR^v_2$ и незамещенный арил;

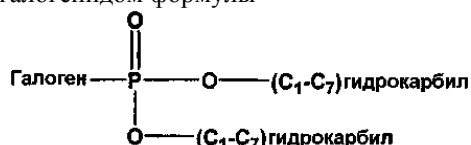
где арил означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую один, два или три кольца;

гетероцикл означает моно- или полигетероциклическую кольцевую систему, содержащую углеродные атомы и по крайней мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, и где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены;

гетероарил означает моноциклическую или полициклическую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую по крайней мере одно ароматическое кольцо и необязательно одно или несколько частично насыщенных колец; и

где арил, гетероарил и гетероцикл, указанные в определениях R^1 , R^v , R^w , R^z и R^a являются независимо необязательно замещенными и где заместители независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, $-(C_1-C_7)$ гидрокарбила, $-C(=O)R^v$, $-NR^v_2$, $-NHC(=O)R^v$, $-NHSO_2R^v$, $-NHR^a$, $-NHCR^vR^aC(=O)R^n$, $-NHSO_2R^v$, $-C(=O)OR^v$, $-C(=O)NHR^v$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^v$, $-P(=O)(OR^v)_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-O(C_2-C_6)$ алкилен- NR^v_2 , $-(C_2-C_6)$ алкилен- NR^v_2 , $-SO_2-NR^v_2$, $-NHC(=NR^v)NHR^v$, $-(C_1-C_6)$ галогеналкила и $-(C_1-C_6)$ галогеналкокси;

с дигидрокарбилфосфитгалогенидом формулы

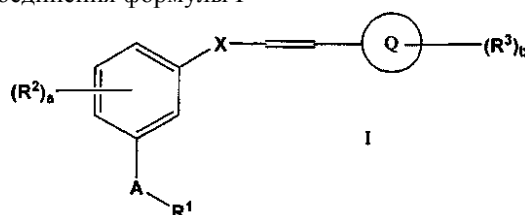


(b) выделение из реакционных продуктов соединения формулы I или его соли, где R^2 , R^3 , X, A, Q, a и b определены в п. 1;

R^1 представляет собой $-P(=O)(OR^v)_2$ и

R^v представляет собой $-(C_1-C_7)$ гидрокарбил.

20. Способ получения соединения формулы I



или его соли,

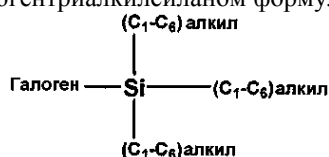
где R^2 , R^3 , X, A, Q, a и b определены в п. 1;

R^1 представляет собой $-P(=O)(OR^v)_2$ и

R^v представляет собой $-H$;

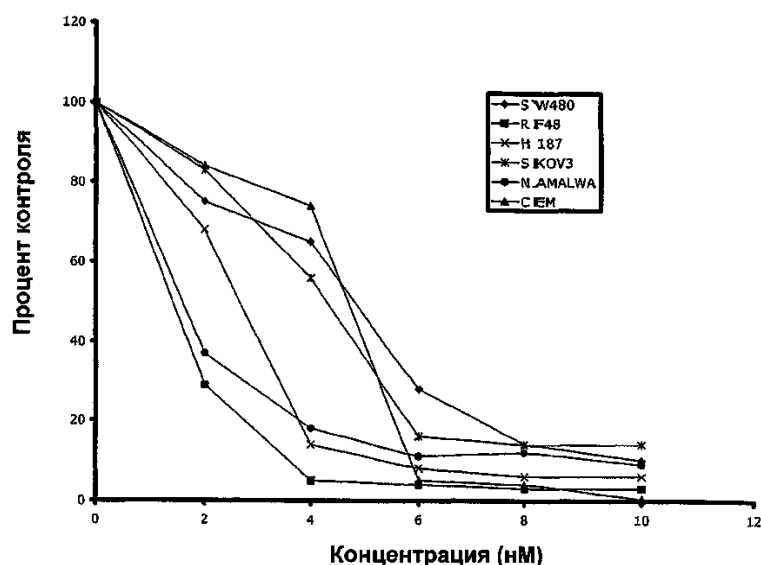
включающий следующие стадии:

(а) взаимодействие соединения формулы I, где R^1 представляет собой $-P(=O)(OR^v)_2$ и R^v представляет собой $-(C_1-C_7)$ гидрокарбил, с галогеналкилсиланом формулы



(b) выделение из реакционных продуктов соединения формулы I или его соли, где R^2 , R^3 , X, A, Q, a и b определены в п. 1; R^1 представляет собой $-P(=O)(OR^v)_2$ и R^v представляет собой $-H$.

21. Конъюгат формулы I-L-Ab, в которой
I представляет собой соединение по любому из пп.1-15;
Ab представляет собой антитело и
-L- представляет собой простую ковалентную связь или линкер, ковалентно связывающий указанное соединение с указанным антителом.
22. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль, или конъюгат по п.21.
23. Применение соединения по любому из пп.1-15 в медицине.
24. Способ лечения индивидуума, страдающего пролиферативным нарушением, включающий введение указанному индивидууму эффективного количества соединения по любому из пп.1-15, или его фармацевтически приемлемой соли, или конъюгата по п.21.
25. Способ по п.24, где пролиферативное нарушение представляет собой рак.
26. Способ снижения или устранения воздействий ионизирующего излучения на здоровые клетки у индивидуума, который испытал или имеет риск быть подвергнутым воздействию ионизирующего излучения, включающий введение эффективного количества по крайней мере одного радиопротектора по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму до или после экспозиции ионизирующего излучения.
27. Применение конъюгата по п.21 в медицине.
28. Соединение по п.1, представляющее собой (E)-5-(2,4,6-триметоксистирилсульфонамидо)-2-метоксифенолдигидрофосфат, или его соли.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2